



Compressibilité et cohésion de produits pharmaceutiques. Etude et modélisation du comportement de mélanges binaires.

Jean-Claude Masteau

► To cite this version:

Jean-Claude Masteau. Compressibilité et cohésion de produits pharmaceutiques. Etude et modélisation du comportement de mélanges binaires.. Génie des procédés. Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne, 1997. Français. NNT : 1998INPG4209 . tel-00841859

HAL Id: tel-00841859

<https://theses.hal.science/tel-00841859>

Submitted on 5 Jul 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

Présentée par

Jean-Claude MASTEAU

pour obtenir le grade de

DOCTEUR

**DE L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE GRENOBLE
ET DE L'ECOLE NATIONALE SUPERIEURE DES MINES DE SAINT-ETIENNE**

(Spécialité : GENIE DES PROCEDES)

**Compressibilité et cohésion de produits pharmaceutiques.
Etude et modélisation du comportement de mélanges binaires.**

A soutenir à Saint-Etienne le 1^{er} décembre 1998

COMPOSITION du JURY

Monsieur	E. DOELKER	Président
Messieurs	G. COUARRAZE G. FANTOZZI	Rapporteurs
Mesdames, Messieurs	D. CHULIA M. DELEUIL P. DOREMUS M. SOUSTELLE G. THOMAS	Examineurs

THESE

Présentée par

Jean-Claude MASTEAU

pour obtenir le grade de

DOCTEUR

**DE L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE GRENOBLE
ET DE L'ECOLE NATIONALE SUPERIEURE DES MINES DE SAINT-ETIENNE**

(Spécialité : GENIE DES PROCEDES)

**Compressibilité et cohésion de produits pharmaceutiques.
Etude et modélisation du comportement de mélanges binaires.**

A soutenir à Saint-Etienne le 1^{er} décembre 1998

COMPOSITION du JURY

Monsieur	E.	DOELKER	Président
Messieurs	G.	COUARRAZE	Rapporteurs
	G.	FANTOZZI	
Mesdames, Messieurs	D.	CHULIA	Examineurs
	M.	DELEUIL	
	P.	DOREMUS	
	M.	SOUSTELLE	
	G.	THOMAS	

Les travaux suivants ont été réalisés sous la direction de G. Thomas au centre SPIN (Science et Processus Industriels et Naturels) de l'Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne dirigée par P. Hirtzman.

Je tiens particulièrement à remercier G. Thomas pour m'avoir accueilli au sein de son équipe réactivité des solides. Son aide et son soutien tout au long de ma thèse resteront pour moi un précieux souvenir.

Je témoigne toute ma reconnaissance au groupe Rhône-Poulenc et en particulier au centre de recherche de Vitry-sur-Seine et au CRIT de Décines pour leurs participations à l'avancée de cette étude. Que M. Deleuil et D. Tanguy trouvent ici le témoignage de ma gratitude pour le vif intérêt qu'ils ont porté à mes travaux.

Que madame D. Chulia reçoive mes remerciements pour son accueil chaleureux au sein de son laboratoire et pour sa collaboration fructueuse à ces travaux.

J'adresse mes remerciements aux membres du jury pour avoir examiné avec attention le manuscrit et pour leur participation à la soutenance. Je suis très reconnaissant envers G. Fantozzi et G. Couarraze qui ont accepté d'être rapporteurs, ainsi qu'envers E. Doelker qui a présidé la soutenance.

Que mademoiselle N. Berne accepte toute ma sympathie pour le courage dont elle a fait preuve lors de la dactylographie de ce manuscrit.

J'associe à ces remerciements toutes les personnes des centres SPIN et SMS pour leur accueil, leur bonne humeur et leur soutien amical à la réalisation de ce travail.

Sommaire

Introduction	1
<hr/>	
Chapitre I :	
Modélisation de la compressibilité et de la cohésion de produits purs	5
<hr/>	
Introduction	5
<hr/>	
A. Etude de la compressibilité de produits purs. Effets de la pression sur les paramètres de texture	7
<hr/>	
A.1. Etude du type « thermodynamique ». Approche classique	7
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>	
A.1.1. Lois porosité-pression	7
<hr style="border-top: 1px dotted black;"/>	
A.1.1.1. Relations existantes	8
<i>A.1.1.1.1. Relation de Heckel</i>	<i>8</i>
<i>A.1.1.1.2. Relation de Kawakita et autres relations</i>	<i>10</i>
A.1.1.2. Approche quasi-chimique	11
<i>A.1.1.2.1. Mise en équation. Loi de disparition des lacunes</i>	<i>15</i>
<i>A.1.1.2.2. Sensibilité des relations $\varepsilon(P)$ ou $n(P)$ aux variations des paramètres K_r, a et ε_0</i>	<i>16</i>
A.1.2. Lois surface spécifique-pression	18
<hr style="border-top: 1px dotted black;"/>	
A.1.2.1. Relation existante. Modèle par éléments finis	19
A.1.2.2. Nouveau modèle simplifié. Relation littérale entre surface spécifique, porosité et pression	20
<i>A.1.2.2.1. Hypothèses</i>	<i>20</i>
<i>A.1.2.2.2. Equations constitutives</i>	<i>22</i>
<i>A.1.2.2.3. Influence des diverses constantes du modèle</i>	<i>24</i>
A.1.2.3. Comparaison de ce modèle avec le modèle quasi-chimique	28

A.2. Etude de type « cinétique ». Influence de la vitesse du poinçon et du temps de maintien à une pression P fixée	28
A.2.1. Lois porosité-temps	29
A.2.1.1. Influence de la vitesse	29
A.2.1.2. Influence du temps de maintien à une pression P fixée. Approche quasi-chimique	29
A.2.1.2.1. Hypothèses	29
A.2.1.2.2. Mise en équations. Réaction d'annihilation de lacunes du premier et du second ordre	29
A.2.1.2.3. Influence du paramètre k_{IP} de l'équation du premier ordre sur $\varepsilon(t)$ à P fixé	31
A.2.1.2.4. Influence du paramètre k_{IP}/V_m de l'équation du deuxième ordre sur $\varepsilon(t)$ à P fixé	32
A.2.1.2.5. Evolution du paramètre k_{IP} avec la pression	32
A.2.2. Lois surface spécifique-temps	33
A.2.2.1. Dualité fragmentation-plasticité	33
A.2.2.2. Influence de la vitesse	34
A.2.2.3. Influence du temps de maintien à P fixé	34
A.2.2.4. Généralisation : loi S(t)	34
A.3. Etude du cycle de compressibilité	37
A.4. Conclusion	39
B. Etude de la cohésion de comprimés	40
B.1. Définition de la cohésion	40
B.1.1. A l'échelle du grain	40
B.1.2. A l'échelle de la poudre	41
B.1.3. A l'échelle du comprimé	42
B.2. Etude de type « thermodynamique ». Approche classique	44

B.2.1. Classification des différents types de rupture dans le cas des ruptures fragiles [53]	44
B.2.1.1. Rupture par clivage	44
B.2.1.2. Ruptures intergranulaires	45
B.2.1.3. Aspects macroscopiques	46
B.2.2. Relations existantes	46
B.2.2.1. Relation de Leuenberger	46
B.2.2.2. Relation de Ryshkevitch et autres relations	47
B.2.2.3. Influence de la taille initiale des grains : loi de Hall et Petch	47
B.3. Etude de type « cinétique ». Influence de la vitesse du poinçon et du temps de maintien à une pression P fixée	48
B.3.1. Influence de la vitesse	48
B.3.2. Influence du temps de maintien à P fixé	48
B.3.3. Généralisation du modèle de Ryshkevitch	48
B.4. Conclusion	49
Conclusion du chapitre	49
 Chapitre II :	
Etude de cas pour la compressibilité et la cohésion de produits purs	53
Introduction	53
A. Compressibilité des produits purs	53
A.1. Présentation et justification des produits utilisés	53
A.1.1. Structure chimique et cristallographie (IR, RX, DSC)	53

A.1.2.	Analyse texturale (MEB, tamisage, granulométrie laser)	58
A.2.	Méthode de mesure et mode opératoire	64
A.2.1.	Compaction	64
A.2.2.	Mesure de la porosité	65
A.2.3.	Mesure de la surface spécifique	67
A.3.	Résultats expérimentaux concernant la porosité et la surface spécifique des produits purs et interprétation	68
A.3.1.	Etude de type « thermodynamique »	68
A.3.1.1.	Interprétation de l'évolution de porosité par l'approche quasi-chimique pour des états contraints ou relaxés	68
A.3.1.1.1.	Importance du choix de ε_0	68
A.3.1.1.2.	Classement des aptitudes à la compressibilité	69
A.3.1.1.3.	Comparaison avec les résultats par les relations de Heckel et de Kawakita	71
A.3.1.1.4.	Influence de la taille des grains initiaux	74
A.3.1.2.	Lois surface spécifique-pression	75
A.3.1.2.1.	Surfaces spécifiques des poudres	75
A.3.1.2.2.	Résultats : modèle Saint-Raymond/Thomas [1]	75
A.3.1.2.3.	Résultats : nouveaux modèles	77
A.3.2.	Etude de type « cinétique »	81
A.3.2.1.	Interprétation de l'évolution de porosité par l'approche quasi-chimique pour des états contraints ou relaxés	81
A.3.2.1.1.	Influence de la vitesse de compression	81
A.3.2.1.2.	Influence du temps du palier isobare	83
A.3.2.2.	Lois surface spécifique-pression	87
A.3.2.2.1.	Influence de la vitesse de compression	87
A.3.2.2.2.	Influence du temps de palier isobare	88
A.3.3.	Etude du cycle de compressibilité	90

A.3.4. Conclusion	91
B. Cohésion des produits	91
B.1. Description des mesures de résistance à la rupture. Mode opératoire	91
B.2. Identification du mode de rupture	93
B.2.1. Rupture intergranulaire (MEB)	93
B.2.2. Rupture intragranulaire (MEB)	94
B.3. Etude de type « thermodynamique »	94
B.3.1. Résultats et interprétations avec l'approche de Leuenberger	94
B.3.2. Résultats et interprétations avec l'approche de Ryshkevitch	95
B.3.3. Influence de la taille des grains initiaux	96
B.4. Etude de type « cinétique »	99
B.4.1. Influence de la vitesse	99
B.4.2. Influence du palier de compression isobare	100
B.5. Conclusion	102
Conclusion du chapitre	102
 Chapitre III :	
Modélisation de la compressibilité et de la cohésion de mélanges binaires	105
Introduction	105
 A. Etude de la compressibilité de mélanges binaires en fonction de la pression et de la composition sous état relaxé ou contraint	106
A.1. Etude des mélanges binaires des poudres de départ	106

A.1.1. Généralités	106
A.1.1.1. Détermination de la masse volumique du mélange de poudre en fonction des fractions massique (X_1), molaire (x_1) et volumique (v_1)	106
A.1.1.2. Détermination de la surface spécifique du mélange de poudre	108
A.1.2. Etude de mélanges binaires de poudres de tailles différentes	109
A.1.2.1. Observations et interprétations antérieures à 1967	109
A.1.2.2. Modélisation de Ben Aïm	112
A.1.2.3. Modélisation de Dodds	112
A.2. Compressibilité de mélanges binaires. Etude de type « thermodynamique »	113
A.2.1. Etude de la porosité de mélanges binaires comprimés	113
A.2.1.1. Relations existantes	113
A.2.1.2. Modèle de type idéal sous pression	114
A.2.1.3. Modèle de Ben Aïm généralisé aux compacts : nouveau concept de coefficient d'encombrement pendant ou après la compaction	115
A.2.1.4. Approche quasi chimique	116
A.2.1.5. Apport des cycles de compressibilité	116
A.2.2. Etude de la surface spécifique de mélanges binaires compactés	117
A.2.2.1. Mode de représentation des surfaces spécifiques	117
A.2.2.1.1. Le système $S(X)$ à P constant	117
A.2.2.1.2. Le système $S(P)$ à X variable	117
A.2.2.2. Détermination des constantes des divers modèles développés. Evolution avec la fraction massique. Discussion	118
A.2.2.3. Conclusion	120

B. Etude de la cohésion représentée par des mesures de résistances mécaniques de comprimés de mélanges binaires	121
B.1. Mode de représentation des évolutions des résistances mécaniques R des mélanges	121
B.1.1. Le système R(P) pour une composition donnée	121
B.1.2. Le système R(composition) à pression constante	121
B.1.3. Le système R(composition) à porosité constante	122
B.2. La représentation de Leuenberger : $R(P, \epsilon, v)$ ou $R(\rho P, v)$. Approche de modélisation. Lois de percolation	122
B.3. Le mélange implique la création d'une interaction 1-2. Introduction à un « modèle » physique représentatif du type de rupture intergranulaire	123
B.4. Conclusion	124
Conclusion du chapitre	125

Chapitre IV :	
Etude de cas pour la compressibilité et la cohésion de mélanges binaires	127

Introduction	127
---------------------	------------

A. Compressibilité de mélanges binaires	127
A.1. Présentation et justification des mélanges utilisés	127
A.1.1. Compatibilité chimique (IR, RX, DSC)	128
A.1.2. Détermination de la masse volumique de mélange	130
A.2. Méthode de mesure et mode opératoire. Mélangeage. Homogénéité	131
A.3. Etude de la porosité de mélanges binaires	133

A.3.1. Résultats en utilisant la relation de Ben Aïm généralisée pour des états contraints ou relaxés	133
A.3.1.1. Domaine des basses pressions	133
A.3.1.2. Domaine des hautes pressions	135
A.3.1.3. Evolution des coefficients d'encombrement avec la pression	135
A.3.1.4. Résultats globaux	137
A.3.2. Résultats par l'approche quasi-chimique pour des états contraints ou relaxés	137
A.3.3. Influence de la taille des grains initiaux	139
A.3.4. Apport des cycles de compressibilité	140
A.4. Etude de la surface spécifique de mélanges binaires compactés	142
A.4.1. Présentation $S(X)$	142
A.4.2. Résultats (modèle Saint-Raymond)	144
A.4.3. Résultats : nouveau modèle	146
A.5. Conclusion	147
B. Cohésion de mélanges binaires compactés	147
B.1. Influence de la taille des grains initiaux	147
B.2. Présentation selon le système $R(v)$ à ε constant	154
B.3. Conclusion	156
Conclusion du chapitre	156
Conclusion	159

Annexe I.1 :	
Modèle de Saint-Raymond [16]	163
Annexe I.2 :	
Loi de variation du volume poreux avec la pression appliquée	167
Annexe I.3 :	
Modèle de Leuenberger pour la cohésion de produit pur [55]	169
Annexe II.1 :	
Evolution de la porosité avec la pression. Modélisation selon notre modèle	171
Annexe II.2 :	
Evolution de la porosité avec la pression. Modélisation selon la loi de Heckel [4] (Chapitre I)	173
Annexe II.3 :	
Evolution de la porosité avec la pression. Modélisation selon la loi de Kawakita [14] (Chapitre I)	175
Annexe II.4 :	
Evolutions expérimentales de surfaces spécifiques avec la pression pour plusieurs produits. Modélisation par le modèle Saint-Raymond-Thomas [17] (Chapitre I)	177
Annexe II.5 :	
Evolution de la porosité de plusieurs produits avec le temps de contact	179
Annexe II.6 :	
Cycle de compressibilité des produits purs	183
Annexe II.7 :	
Evolution des résistances à la rupture et modélisation selon Leuenberger [55] (Chapitre I)	185
Annexe II.8 :	
Evolution des résistances à la rupture et modélisation selon Ryshkevitch [56] (Chapitre I)	187
Annexe II.9 :	
Evolution de la résistance à la rupture de plusieurs produits avec le temps de contact	189
Annexe III.1 :	
Modélisation de Ben Aïm pour des mélanges de poudres de taille différente [6]	193

Annexe III.2 :	
Lois de mélange. Approche de Leuenberger pour les résistances mécaniques	199
<hr/>	
Annexe IV.1 :	
Test de mesure du K_{IC} et taille de défaut critique	201
<hr/>	
Bibliographie du chapitre I	203
<hr/>	
Bibliographie du chapitre II	209
<hr/>	
Bibliographie du chapitre III	211
<hr/>	
Bibliographie du chapitre IV	215
<hr/>	

Introduction

La connaissance des propriétés pharmacologiques d'une molécule, produite naturellement ou issue de la synthèse organique, n'est pas suffisante pour produire un médicament. Il est nécessaire en premier lieu de choisir le mode d'absorption du principe actif convenable : comprimés, suppositoires, sirops, gélules, poudres, injectables. Il est possible de classer toutes les formes galéniques en trois catégories :

- ☛ les formes solides,
- ☛ les formes liquides,
- ☛ les formes pâteuses.

Dans la catégorie des formes solides, rencontrées le plus fréquemment, nous trouvons les gélules, les capsules, les poudres et les comprimés. Ces derniers peuvent exister avec ou sans enrobage. Les comprimés sont obtenus avec des mélanges de poudres, pouvant déjà avoir subi des traitements (granulation sèche, granulation humide), ou à l'état brut (compression directe). Le choix du procédé et le choix des constituants solides sont deux questions majeures à régler en formulation.

Le procédé de compression directe limitant le nombre d'opérations unitaires et donc le coût de la forme galénique finale, apparaît le plus séduisant a priori. Mais ce procédé peut présenter des difficultés inhérentes aux substances à comprimer. Certaines substances actives n'offrent pas d'aptitude particulière à la compression directe ; il est par conséquent nécessaire d'ajouter des produits appelés excipients. Pour réaliser un bon comprimé, il faut choisir des excipients que l'on peut classer en catégories distinctes : diluants, liants, désintégrants, lubrifiants, arômes ou colorants. Un excipient ne possède pas toutes les qualités précédentes. Aussi, l'obtention industrielle des comprimés passe par des formulations complexes. Les formulations s'obtiennent le plus souvent par tâtonnement expérimental dépendant en particulier des conditions d'utilisation des comprimées industrielles. Les qualités intrinsèques des excipients doivent permettre d'améliorer l'aptitude à la comprimabilité des principes actifs. Le terme « comprimabilité » recouvre différentes propriétés :

- ☛ coulabilité de la poudre,
- ☛ compressibilité (ou aptitude à la densification),
- ☛ cohésion des comprimés.

Pour chaque comprimé, il faut répondre au mieux à un cahier des charges, dont voici quelques caractéristiques essentielles :

- ☛ bonne comprimabilité pour la manipulation,
- ☛ teneur nominale constante en principe actif,
- ☛ dissolution aisée et reproductibilité,
- ☛ fabrication simple et économique.

Dans l'étude que nous proposons, nous nous intéresserons surtout au premier point. Nous examinerons plus particulièrement les problèmes liés à la **compressibilité et à la cohésion**, dans toutes les questions traitées par la suite.

Afin de limiter le nombre d'essais, nécessairement très élevé, à réaliser pour mieux maîtriser les étapes du procédé, il faut comprendre les phénomènes intervenant lors de la compression générant les propriétés de compressibilité et de cohésion des produits, purs ou mélangés. C'est l'objectif principal de ce travail comprenant deux grandes parties. Dans la première partie de ces travaux, nous étudierons le comportement des produits purs d'un point de vue théorique (Chapitre I) et dans des cas pratiques (Chapitre II). Dans la seconde partie, une étude théorique sur les lois de mélanges binaires sera développée (Chapitre III), et l'application à des mélanges concrets sera envisagée (Chapitre IV).

Ainsi, dans le premier chapitre de ce travail, nous présenterons une étude théorique sur la compression des produits purs. La compression des poudres est une discipline très étudiée, surtout d'un point de vue expérimental. Il existe quelques relations porosité-pression et résistance-pression pour les produits purs dont les bases sont principalement empiriques.

Nous tenterons d'établir des corrélations entre les différentes propriétés macroscopiques mesurées (porosité, aire spécifique, résistance). Nous nous proposons d'établir différents modèles, dont les bases physiques sont plus solides, afin d'approfondir la compréhension du procédé de compression. Pour permettre la réalisation de cet objectif, la modélisation est une étape incontournable. Dans une démarche globale, il convient de développer des modèles permettant d'expliquer en premier lieu le comportement des produits purs. La validation de modèles, également indispensable, permet des retours sur les développements théoriques. Pour cela, des études de cas sur des produits, excipients et principes actifs, présentant des propriétés différentes, devraient permettre d'indiquer le niveau de pertinence des modèles proposés.

Nous décrirons l'influence de paramètres expérimentaux, que nous pensons importante, sur diverses propriétés. Les variables expérimentales étudiées (pression, durée d'application de la pression finale) permettront de décrire des cycles de compression, d'un point de vue « thermodynamique » et « cinétique ». Nous préciserons les conditions d'emploi de ces termes, notamment le terme « thermodynamique » utilisé par abus de langage dans un but pédagogique.

Les propriétés mesurées sont des grandeurs macroscopiques telles que la porosité, la surface spécifique et la résistance à la rupture de comprimés. L'étude de l'évolution de la porosité, relaxée ou non, permet de caractériser l'aptitude à la densification d'une poudre. On peut estimer à partir de la différence entre porosité relaxée et porosité sous contrainte l'élasticité d'un comprimé. Les poudres pharmaceutiques se caractérisent le plus souvent par une densification faisant intervenir deux phénomènes prépondérants :

- la fragmentation qui libère de nouvelles surfaces solide-gaz,

- ☛ la déformation plastique qui, par accolement de grains, diminue la quantité de surface solide-gaz.

Ainsi, pour suivre les différents mécanismes de densification, il nous a semblé judicieux d'étudier également les évolutions de la surface spécifique en fonction de la pression appliquée.

Enfin, la mesure des résistances à la rupture doit donner des indications sur la cohésion des comprimés. L'évolution de la résistance à la rupture en fonction de la pression est une donnée fondamentale et indispensable pour le fabricant.

Dans le second chapitre, une étude de cas sera réalisée en matrice avec une presse uniaxiale sur une grande variété de produits purs, aux comportements parfois extrêmes (fortement fragmentaire ou fortement plastique). Le caractère plastique ou fragmentaire, que nous quantifierons, nous permettra d'établir des classements de produits, et de mettre à l'épreuve les modèles de compression ou de résistance mécanique utilisés.

La démarche présentée dans les deux premiers chapitres sur l'étude des produits purs sera reconduite pour l'étude des mélanges binaires, dans les deux derniers chapitres. Dans un but de formulation, décrire par des lois de mélange le comportement du mélange binaire qui est la formule la plus simple possible est nécessaire.

Dans le troisième chapitre, des approfondissements théoriques sur les lois de mélange pour les propriétés étudiées seront développés. En ce qui concerne les études sur les mélanges binaires compactés, la littérature est riche de résultats expérimentaux, mais la description de loi de mélange n'est pas explicite. Pour chaque propriété (porosité, surface spécifique, résistance), une démarche cohérente nous permettra, dans la mesure du possible, d'établir des modèles où la composition du mélange est une variable supplémentaire de notre système d'étude qui sera divariant (pression, composition). Des effets d'interactions entre produits purs peuvent entraîner des écarts à l'idéalité ; il faudra les examiner pour chaque propriété. L'apport de la modélisation devrait permettre de limiter le nombre d'essais expérimentaux et d'interpréter le comportement des mélanges en connaissant le comportement des produits purs.

Enfin, dans le quatrième chapitre, nous indiquerons le comportement de divers mélanges, de type excipient-principe actif (formulation très simple) ou de type excipient-excipient en vue de réaliser des formulations plus complexes (ternaires). Une confrontation systématique des données des modèles aux données expérimentales devrait permettre d'estimer la pertinence des modélisations envisagées.

A l'issue de ces travaux expérimentaux et théoriques, nous espérons dégager une méthodologie apte à réaliser rapidement une formulation simple en connaissant le

comportement des produits purs et en réalisant un nombre restreint d'expérience. Les apports de la modélisation devraient nous aider dans cette voie.

Chapitre I

Modélisation de la compressibilité et de la cohésion de produits purs

Introduction

La modélisation permet de comprendre les mécanismes physiques intervenant dans un procédé, et de prévoir les évolutions de diverses propriétés, à partir de quelques essais expérimentaux seulement. Cet aspect est particulièrement important en pharmacie galénique. Dès la synthèse d'une nouvelle molécule présentant une ou des propriétés pharmacologiques intéressantes, il est nécessaire d'envisager rapidement la forme finale d'administration : comprimés, gélules, sirops, suppositoires, injectables. Nous nous plaçons dans le cas de l'étude des comprimés pharmaceutiques pour lesquels une formulation très précise est demandée par l'administration pour obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). La formule développée est souvent complexe et résulte d'ajouts de façon plus ou moins empirique. Ainsi, il est nécessaire de disposer de grandes quantités de principe actif pour réaliser les essais nécessaires, ce qui n'est pas toujours possible pour de multiples raisons : faible quantité de produit synthétisé ou manque de temps pour réaliser toutes les formulations. D'où l'intérêt de la modélisation qui non seulement améliore la connaissance de la formulation mais permet de pallier les inconvénients précédents.

Le formulateur qui reçoit une poudre contenant une nouvelle molécule veut connaître le plus rapidement possible ses caractéristiques essentielles pour pouvoir comprimer cette substance. La connaissance des ajouts est également un atout. Les excipients utilisés en galénique ont plusieurs rôles : liant, diluant, délitant, mouillant, lubrifiant. De plus des arômes, des colorants ou des films conducteurs sont souvent ajoutés [1, 2], rendant la formulation plus complexe, comme la volonté de graver les comprimés, ou de les rendre sécables.

Dans cette première partie, nous allons nous intéresser à l'étude théorique du comportement de produits purs, excipients ou principes actifs.

Deux grandes catégories de propriétés seront successivement étudiées :

- ☛ des propriétés liées à la texture (porosité, surface spécifique),
- ☛ des propriétés mécaniques.

Chacune de ces propriétés présente un intérêt particulier. Le contrôle de la porosité et surtout l'étude de son évolution avec la pression permet de dire si la substance présente une bonne compressibilité ou aptitude à la densification. De plus, une porosité résiduelle est nécessaire au sein d'un comprimé (souvent de l'ordre de 10 à 15%) afin de faciliter la libération du principe actif. La surface spécifique, variant avec la pression, indique que les vitesses de

libération du principe actif seront différentes comme on le suppose pour les lois de dissolution du type équation de Nernst [3] :

$$\frac{d c_e}{d t} = \frac{D S_g}{V \delta} (c_s - c_e) \quad (I.1)$$

avec : D : coefficient de diffusion
 S_g : surface spécifique
 V : volume du solvant
 δ : épaisseur du film fixé à la surface des particules (couche limite)
 c_e : concentration atteinte au temps t par une espèce dissoute (principe actif)
 c_s : concentration du principe actif à saturation.

Enfin l'étude de la résistance mécanique d'un comprimé, ou de sa cohésion, est nécessaire puisque la première qualité que demande l'utilisateur est que le compact ne se détériore pas, lors de son stockage ou de sa manipulation.

L'approche que nous adoptons, permet d'aborder le processus de compression comme une étape de procédé. Une poudre, soumise à la compression, subit un traitement qu'il est possible de résumer par la relation (I.2), en considérant F comme une propriété quelconque (porosité, surface spécifique, résistance mécanique) dont la variation sera exprimée par la somme suivante :

$$\Delta F = \int_0^{t_{0P}} \frac{\partial F}{\partial P} \frac{\partial P}{\partial t} dt + \int_{t_{0P}}^{t_{1P}} \frac{\partial F}{\partial t} dt + \int_{t_{1P}}^{t_{20}} \frac{\partial F}{\partial t} dt + \int_{t_{20}}^{t_{30}} \frac{\partial F}{\partial t} dt \quad (I.2)$$

Les bornes des intégrales représentent le temps. Un double indiciage est effectué, le deuxième indice indiquant la pression initiale ou finale de chaque étape.

- ☛ La première intégrale, représente la variation de la propriété F (sous une contrainte P) due à l'avancée du poinçon consécutive à une augmentation de la contrainte programmée à une vitesse $\left(\frac{\partial P}{\partial t}\right)$. Cette vitesse sera appliquée à notre système pendant un temps t_{0P} jusqu'à l'obtention de la pression P souhaitée.
- ☛ La seconde intégrale représente la variation isobare de la propriété F , sous une contrainte constante P , avec le temps. Ce palier de compression est appliqué pendant un temps $(t_{1P} - t_{0P})$ considéré comme suffisamment long pour atteindre un état proche de « l'état d'équilibre ».

Il est clair qu'on ne peut parler ici d'état d'équilibre au sens habituel de la thermodynamique car les phénomènes de déformations sont irréversibles. Néanmoins, et par abus de langage, nous utiliserons par la suite les vocables « états d'équilibres » ou « états thermodynamiques ». Les états du système pulvérulent comprimé sous une pression P , sont obtenus après un temps supposé très long vis-à-vis des temps de

relaxation du système, états supposés caractérisés par une porosité et une surface données.

- ☛ Le troisième terme intégral indique la variation de la propriété F due à un effet de relaxation par passage de la pression P à la pression atmosphérique.
- ☛ Le dernier terme intégral représente la variation de la propriété F à la pression atmosphérique durant une durée suffisamment longue pour atteindre un état d'équilibre. Ce terme représente en fait l'influence de l'élasticité de la substance.

Nous nous intéresserons successivement aux aspects « thermodynamique » et « cinétique » du phénomène de la compression en unifiant la problématique posée.

A. Etude de la compressibilité de produits purs. Effets de la pression sur les paramètres de texture

La compressibilité ou aptitude d'une poudre à la densification dépend de plusieurs phénomènes : le réarrangement granulaire naturel initial appelé tassement ou celui consécutif à la fragmentation, et aux déformations élastique et plastique. L'ensemble de ces phénomènes peut être suivi par l'étude de paramètres texturaux macroscopiques tels que la porosité ou la surface spécifique, ou microscopiques, en fonction de la variable pression de consolidation (P).

Les cycles de compressibilité (suivi de la porosité sous contrainte) peuvent également apporter des informations sur les mécanismes de compaction.

A.1. Etude de type « thermodynamique ». Approche classique

Habituellement, pour établir les relations entre l'évolution de propriétés des compacts et la pression appliquée, nous supposons que le comprimé est dans un état stable (« thermodynamique »). Or, nous avons vu (Introduction) que l'état thermodynamique n'était obtenu qu'après un temps très long, lorsque tous les effets de relaxation ont disparu, et que les autres variables physico-chimiques (pression de vapeur d'eau, composition de l'atmosphère ...) restent constantes. Cet état n'est en pratique jamais atteint et la plupart des relations ou modèles occulte ce problème. De plus, notre système n'est même pas renversable : on ne peut pas passer du compact à la poudre initiale en baissant la pression !!! Néanmoins, en première approximation, nous appellerons cet état l'état « thermodynamique », par abus de langage.

A.1.1. Lois porosité-pression

Les lois porosité-pression ont été très étudiées [4, 5]. Une force uniaxiale est appliquée sur un échantillon en poudre dans une matrice. Il en résulte une pression équivalente. Bien entendu, cette force est supposée également reportée sur l'ensemble de la surface. La hauteur du

poinçon permet de déterminer la porosité sous contrainte (n) de l'échantillon. Il est également possible de mesurer la porosité sous état relaxé (ϵ) et de comparer les deux valeurs obtenues, la différence étant due au phénomène d'élasticité.

Avec la pression, et sous contrainte, la porosité décroît. Depuis longtemps, ce phénomène a été observé ainsi qu'une loi apparemment exponentielle reliant la porosité à la pression par Tickell et coll. [5].

En revanche, et pour de fortes contraintes, une remontée de la porosité relaxée avec la pression est parfois observée [6]. Ce phénomène, relativement mineur sur la valeur absolue de la porosité, est néanmoins un signe alarmant de clivage avec pour conséquence une diminution de la résistance à la rupture. Les plans cristallins ont été fortement contraints, et les forces entre atomes sont fortement répulsives. Lors de la relaxation, plus le potentiel de répulsion est élevé, plus est grand le risque de propagation de rupture entre atomes.

A.1.1.1. Relations existantes

Un nombre très important de relations entre la pression et la porosité ont été postulées [4, 5]. Nous ne nous intéresserons en particulier qu'à deux d'entre elles parmi les plus connues et utilisées : celles de Heckel puis de Kawakita.

A.1.1.1.1. Relation de Heckel

Heckel [4] considère la densification de poudre comme équivalente à une réaction chimique du premier ordre dans laquelle les pores seraient le réactant.

La densification du produit est décrite par une loi de proportionnalité entre la dérivée de la compacité par rapport à la pression, et la fraction de vide (ou porosité) :

$$\frac{dC}{dP} = K (1 - C) \quad (I.3)$$

où : C est la densité relative, ou compacité
 P est la pression appliquée
 $n = 1 - C$ est la porosité sous pression
 K est le coefficient de proportionnalité.

Après intégration, la relation suivante est obtenue :

$$\ln\left(\frac{1}{1 - C}\right) = K P + \ln\left(\frac{1}{1 - C_0}\right) \quad (I.4)$$

où C_0 est la densité relative, ou compacité de la poudre, à pression nulle, c'est-à-dire :

$$n = \epsilon_0 \exp(- K P) \quad (I.5)$$

où ε_0 est la porosité initiale de la poudre. Mais devant la mauvaise correspondance de cette équation, Heckel préfère transformer le terme $\ln \frac{1}{1 - C_0}$ en une constante A, se traduisant par la relation de la forme :

$$\ln\left(\frac{1}{1 - C}\right) = K P + A \quad (I.6)$$

c'est-à-dire :

$$n = e^{-A} e^{-K P} \quad (I.7)$$

où le terme e^{-A} est une constante ajustable d'après les données expérimentales.

Cette dernière expression (I.7) est valable pour les poudres métalliques sauf sous faibles pressions [4]. La forme mathématique de cette relation permet de linéariser la « densification » symbolisée par le terme $\ln \frac{1}{1 - C}$ en fonction de la pression.

Le coefficient K a été par la suite considéré comme l'inverse de la pression moyenne d'écoulement P_y , directement relié à la plasticité de la poudre [8]. Ce phénomène prédominant en métallurgie [9], permet d'obtenir un accord suffisant entre résultats de l'expérience et ceux de l'équation (I.6).

Cependant pour les poudres pharmaceutiques, un phénomène supplémentaire est présent durant la compaction : la fragmentation de certains grains. Ainsi, le modèle de Heckel n'est plus tout à fait applicable à ce type de poudre. Malgré cet inconvénient majeur, de très nombreux auteurs utilisèrent et utilisent toujours cette relation [10, 11].

Néanmoins, certains auteurs (Humbert-Droz [12], Gonthier [13]) constatant les problèmes posés par l'équation de Heckel, la modifièrent.

Pour Humbert-Droz [12], l'équation (I.6) est modifiée en introduisant un paramètre de « fragmentation » :

$$\ln\left(\frac{1}{1 - C}\right) = K P + \ln\left(\frac{1}{1 - C'_0}\right) + B' \quad (I.8)$$

C'_0 est la densité correspondant à un état particulier de la poudre, déjà tassée dans la matrice. Cette valeur est obtenue à $P = 0$ en utilisant une régression polynomiale de la partie de la courbe de Heckel correspondant aux basses pressions.

Le terme B' est alors proche de zéro lorsque la densification est due essentiellement à une déformation plastique. Il est d'autant plus élevé que la fragmentation est importante.

Gonthier [13], lui, modifie l'équation initiale de Heckel (I.7) en rajoutant un terme identique exponentiel :

$$n = K \exp(-B P) + \alpha \exp(-\beta P) \quad (I.9)$$

avec : $K = e^{-A}$

$B = K$ (Heckel)

α et β sont des constantes de l'équation.

Cette relation, bien qu'empirique, permet une bonne représentation des données expérimentales au-delà de 50 bar.

A partir de constatations expérimentales, le paramètre β semble très supérieur au paramètre B . Ceci implique que pour les fortes pressions, le terme rajouté par Gonthier devient négligeable et qu'un comportement classique, du type relation de Heckel (I.7), est retrouvé.

Lorsque la pression est très faible, l'équation (I.9) devient :

$$n_0' = K + \alpha$$

où n_0' est cependant inférieur à la porosité initiale n_0 , la différence étant due au tassement initial de la poudre. Ainsi la valeur n_0' semble proche de la valeur de la porosité correspondante à C_0 pour Humbert-Droz.

A.1.1.1.2. Relation de Kawakita et autres relations

Kawakita [14] propose une relation entre le degré de réduction du volume (D) et la pression appliquée :

$$D = \frac{V_{a0} - V}{V_{a0}} = \frac{a b P}{1 + b P} \quad (I.10)$$

avec : V_{a0} : volume initial apparent de la poudre

V : volume du compact sous la pression P

a et b : constantes caractéristiques de la poudre comprimée.

La constante a est égale à la valeur D (D_∞) lorsque la pression est infiniment grande :

$$D_\infty = \frac{V_0 - V_\infty}{V_0} = a \quad (I.11)$$

où V_∞ est le volume net de la poudre (ce qui revient à une porosité nulle pour des grains pleins). Dans ce cas là, a et ε_0 se confondent.

La constante a est ainsi reliée à une propriété physique mesurable. En revanche, la constante b n'a pas de signification physique précise. Une expression de b est donnée par :

$$\frac{1}{b} = \frac{P(V - V_{\infty})}{V_0 - V} \quad (\text{I.12})$$

L'expression (I.10) peut être transformée en une relation porosité relaxée-pression :

$$\varepsilon = \frac{\left[\frac{a b P}{1 + b P} - \varepsilon_0 \right] \frac{1}{\varepsilon_0 - 1}}{1 + \frac{1}{\varepsilon_0 - 1} \left[\frac{a b P}{1 + b P} - \varepsilon_0 \right]} \quad (\text{I.13})$$

D'autres relations porosité-pression ont été établies et regroupées par Celik [7].

Rong De [15], après un travail similaire, a montré que toutes ces relations ont deux origines possibles, symbolisées par les équations différentielles suivantes :

$$\frac{dC}{dP} = K_1 \frac{C^{a_1}}{P^{b_1}} \quad (\text{I.14})$$

$$\frac{dC}{dP} = K_2 C^{a_2} (1 - C) \quad (\text{I.15})$$

En partant d'une relation (I.16) déduite des deux précédentes, l'équation de compaction (I.17) est obtenue pour un cas particulier des valeurs des constantes n_1 et m_1 ($n_1 = 0$ et $m_1 = A - 1$) :

$$\frac{dC}{dP} = K (1 - C) \frac{C^{n_1}}{P^{m_1}} \quad (\text{I.16})$$

$$\log \left[\ln \frac{1 - C_0}{1 - C} \right] = A \log P + B \quad (\text{I.17})$$

Mais les résultats ne donnent pas vraiment satisfaction [11].

A.1.1.2. Approche quasi-chimique

Les modèles présentés ne rendant pas bien compte de l'évolution de porosité avec la pression appliquée, une nouvelle approche fondée sur une analogie quasi-chimique est proposée pour tenter de mieux quantifier ce phénomène.

La quasi-chimie s'applique à des entités à l'échelle de l'atome (ions, molécules, électrons, trous d'électrons) et permet d'écrire les mécanismes réactionnels mettant en jeu des solides. Le même formalisme est appliqué ici pour décrire à une échelle supérieure (échelle granulaire) les phénomènes de réactions touchant les grains et conduisant au compact.

Saint-Raymond [16, 17] a décrit un modèle pour expliquer l'évolution de la porosité en fonction de la pression de consolidation (Annexe I.1).

Dans le modèle que nous allons développer, nous reprenons les équations de base mais en changeant les hypothèses. Il est en particulier nécessaire de prendre en compte la variation du volume poreux intergranulaire relaxé V_{pe} , et donc de la porosité intergranulaire relaxée ε_e avec la pression. Mais d'autres phénomènes que la déformation plastique doivent être considérés pour expliquer la variation de porosité : par exemple le réarrangement granulaire consécutif à un réarrangement naturel des grains en début de compression ou un réarrangement à la suite de fractures granulaires. D'autre part, la déformation plastique a été modélisée [17] selon un processus tout ou rien. Mais une déformation progressive des grains peut aussi être envisagée.

☛ Mécanisme de réarrangement granulaire :

Pour un mécanisme de réarrangement granulaire donné, nous pouvons toujours exprimer la loi de disparition du volume poreux, évalué ci-dessous soit avec l'hypothèse d'une déformation en tout ou rien, selon un formalisme conduisant à la loi $\varepsilon(P)$, soit avec l'hypothèse d'une déformation progressive.

✧ *Déformation des grains en tout ou rien :*

Le réarrangement granulaire, tel que nous le décrivons, regroupe plusieurs phénomènes :

- le réarrangement granulaire naturel qui intervient avant les processus de fragmentation et de déformation plastique (tassement),
- le réarrangement granulaire dû à la fragmentation. Lorsqu'un grain se casse, les fragments et les grains voisins, sous l'effet des contraintes locales, subissent un réarrangement,
- la déformation plastique : tout grain déformé donne lieu à une diminution de la porosité.

Étudions le mécanisme de réarrangements successifs des grains. La couche 0 (figure I.1) est à la surface du compact au niveau du poinçon. Les couches successives de matière sont numérotées dans le sens de la compression.

L'écriture quasi-chimique suivante sera adoptée avec un indice pour symboliser la couche où se trouve le grain, et deux pour les lacunes, pour préciser la couche et le type de grain de référence :

$$< i >_k \equiv < i >_k^* + < >_{i,k} \quad (I.18)$$

où : $< i >_k$ est un grain i associé à son volume poreux dans la couche k ,
 $< i >_k^*$ désigne la matière constituant le grain i dans la couche k ,
 $< >_{i,k}$ est le volume poreux associé au grain i dans la couche k (appelé aussi lacune).

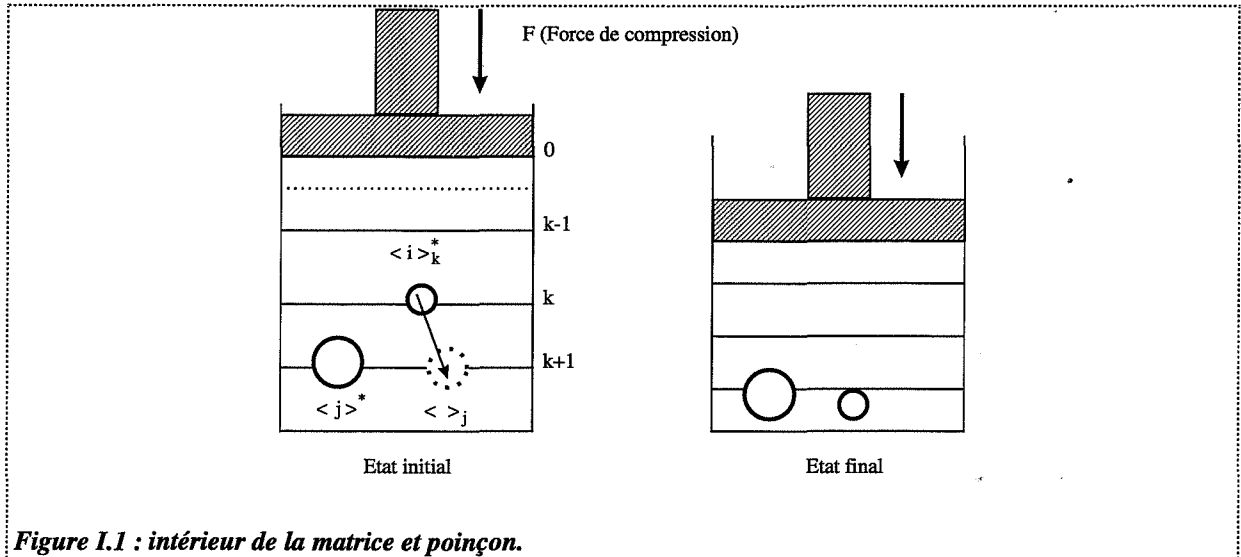


Figure I.1 : intérieur de la matrice et poinçon.

Considérons un grain i dans une couche k . Sous l'effet de la pression, un glissement ou réarrangement du grain s'effectue vers la couche de rang supérieur $k + 1$. Dans cette couche, le grain i va se substituer à une lacune associée à un grain plus gros j . La figure I.1 montre les échanges de position entre lacunes et grains. L'écriture quasi-chimique de cette réaction est alors :

$$< i >_k^* + < j >_{k+1} = < i >_{k+1}^* + < j >_{k+1}^* + < >_{j,k} \quad (I.19)$$

La lacune associée au grain j dans la couche $k + 1$ est remontée au niveau k et la matière du grain i notée $< i >_k^*$ est passée au niveau $k + 1$.

Par processus itératif :

$$\begin{array}{rcl} < i >_{k-1}^* + < >_{j,k} & = & < i >_k^* + < >_{j,k-1} \\ \hline < i >_0^* + < >_{j,1} & = & < i >_1^* + < >_{j,0} \end{array}$$

soit en sommant ces expressions :

$$< i >_0^* + < j >_{k+1} = < i >_{k+1}^* + < j >_{k+1}^* + < >_{j,0} \quad (I.20)$$

Les lacunes arrivant à l'interface poinçon/empilement disparaissent par avancement du poinçon. Ceci s'écrit par la quasi-réaction :

$$< >_{j,0} = 0$$

D'où la réaction-bilan suivante de compaction du grain j :

$$< i >_{j,0}^* + < j >_{k+1} = < i >_{k+1}^* + < j >_{k+1}^* \quad (I.21)$$

Après l'avancée du poinçon et l'élimination de la lacune, la couche $k = 1$ se retrouve globalement translatée vers la base de la matrice d'une distance h telle que $h A = V_{Lj}$ où A est l'aire du poinçon et V_{Lj} le volume de la lacune j : cela revient à dire que les centres des grains se décalent vers le côté opposé au poinçon et présentent un environnement différent (grains à déformation plastique plus marquée, ou grains voisins dont les positions ont été modifiées).

Finalement la disparition de lacunes peut s'opérer une à une par un mouvement concerté mettant en jeu deux grains et leurs deux lacunes associées. Dans le cas le plus général, le réarrangement s'effectue par ensemble de a lacunes selon : $a < >_j = 0$, ou en associant des lacunes de type différent (i et j par exemple).

✧ *Déformation progressive des grains :*

Cette déformation progressive sera décrite comme une réaction touchant au grain i passant d'un état de déformation τ_1 à un état de déformation τ_2 :

$$< i, \tau_1 > = < i, \tau_2 > + (\tau_2 - \tau_1) < >_i \quad (I.22)$$

τ_j est un paramètre géométrique représentant l'évolution de la déformation. Nous le définissons comme le rapport du volume déformé au volume déformable. La réaction de déformation partielle d'un gros grain j est équivalente à la déformation totale d'un petit grain i .

☛ $\tau = 0$ se réfère à un grain i non déformé,

☛ $\tau = 1$ à un grain i ayant atteint sa déformation maximum, c'est-à-dire sans surface de solide connecté à une porosité ouverte.

L'équation précédente (I.22) symbolise le passage d'un état 1 à un état 2 avec $\tau_2 > \tau_1$, et libération d'un volume poreux égal au produit de la variation du taux de déformation par le volume poreux associé à un grain i non déformé ($< >_i$), fonction de la pression de consolidation appliquée.

Dans ce cas, l'empilement granulaire tout entier est partiellement compacté, avec des états de déformation fonctions du diamètre des grains. Les expressions des variables caractérisant les volumes poreux sont alors différentes de celles calculées dans le cas précédent.

Pour des grains se déformant partiellement, un bilan du même type peut être établi. En remplaçant tout le volume correspondant à un grain i par le même volume égal à la variation de volume de la partie déformée d'un grain quelconque j de la couche $k + 1$, il vient :

$$< i >_k^* + < j, \tau_1 >_{k+1} = < i >_{k+1}^* + < j, \tau_2 >_{k+1} + < >_{i,k}$$

Le volume associé à $< >_{i,k}$ est égal au volume associé à $(\tau_2 - \tau_1) < >_{j,k}$.

La déformation partielle du grain j provoque le mouvement du grain i s'effectuant ici sans déformation du grain i , initiant ainsi la lacune qui va diffuser vers le poinçon : un grain $< i >_{k-1}^*$ peut alors occuper la position libre $< >_{i,k}$ et, de proche en proche, nous pourrions écrire finalement :

$$< >_{i,0} = 0$$

Nous sommes ramenés au cas précédent, mais avec une autre étape d'initiation de lacune diffusante, et une diffusion véhiculée par les grains i non déformables. L'élimination de la lacune au contact du poinçon est la traduction d'une compaction locale partielle d'un grain j de l'empilement au niveau $k + 1$. Dans le cas précédent, il s'agissait d'un réarrangement de grains sans déformation, comme cela se produit en tout début de compression.

Enfin, le cas où tous les grains se déforment sous contrainte peut être traité de façon analogue, avec un mécanisme où tous les déplacements peuvent s'effectuer de façon concertée, suivant des quasi-réactions du type :

$$< i, \tau_3 >_k + < j, \tau_1 >_{k+1} = < i, \tau_4 >_{k+1} + < j, \tau_2 >_{k+1} + (\tau_4 - \tau_3) < >_{i,k} + (\tau_2 - \tau_1) < >_{j,k+1}$$

Les lacunes produites sont voisines, et après regroupement et diffusion, nous pouvons toujours écrire l'étape ultime d'annihilation sous la forme :

$$a < >_{i,0} = 0 \quad (I.23)$$

A.1.1.2.1. Mise en équations. Loi de disparition des lacunes

Dans notre modèle de déformation tout ou rien, V_{pe} diminue sous l'effet de la pression selon une loi macroscopique à deux paramètres (Kr et a), V_{pi} volume poreux intragranulaire restant par ailleurs constant. Une distribution de lacunes est associée à une distribution de taille de grains. Afin de simplifier la problématique, nous adoptons un modèle de champ moyen dans lequel des lacunes de volume moyen sont associées à des grains de taille moyenne. Nous cherchons une loi porosité-pression. Le paramètre pression est introduit par la vitesse de montée en pression. La vitesse de disparition des lacunes moyennes est proportionnelle à la vitesse de montée en pression et à la concentration en lacune C_{Lm} élevée à la puissance a suivant la loi (Annexe I.2) :

$$\frac{dC_{Lm}}{dt} = -K_{rm} C_{Lm}^a \frac{dP}{dt}$$

soit en adimensionnant le système :

$$d\left(\frac{V_{pe}}{V_{s0} + V_{pe}}\right) = -Kr \left(\frac{V_{pe}}{V_{s0} + V_{pe}}\right)^a dP \quad (I.24)$$

V_{s0} désigne le volume de solide. L'indice zéro se rapporte au système initial.

☛ Expression de la porosité en fonction de la pression :

L'intégration de cette équation entre V_{pe0} et V_{pe} nous conduit à deux cas (respectivement a égal ou différent de 1). Les rapports $\frac{V_{pe}}{V_{s0}}$ et $\frac{V_{pe0}}{V_{s0}}$ sont déterminés par les équations de l'annexe I.1 (A.I.1.6), (A.I.1.7), (A.I.1.11) et (A.I.1.12).

Pour a différent de 1 :

$$\left(\frac{V_v}{(1 - \varepsilon_i)(1 - \varepsilon_e) + \varepsilon_e V_v} \varepsilon_e \right)^{1-a} - \left(\frac{1}{(1 - \varepsilon_{i0})(1 - \varepsilon_{e0}) + \varepsilon_{e0}} \varepsilon_{e0} \right)^{1-a} = Kr (a - 1) P \quad (I.25)$$

ε_i est la porosité interne des grains, et V_v la fraction volumique de grains non compactés.

Pour a égal à 1 :

$$\left(\frac{V_v}{(1 - \varepsilon_i)(1 - \varepsilon_e) + \varepsilon_e V_v} \varepsilon_e \right) = \left(\frac{1}{(1 - \varepsilon_{i0})(1 - \varepsilon_{e0}) + \varepsilon_{e0}} \varepsilon_{e0} \right) \exp (- Kr P) \quad (I.26)$$

ε_{i0} et ε_{e0} sont respectivement les porosités intra et intergranulaire de la poudre.

Un cas particulier important, celui des grains sans porosité interne ($\varepsilon_i = 0$), peut être traité plus simplement, car alors la porosité globale ε s'obtient directement par les relations suivantes :

Pour a différent de 1 :

$$\varepsilon^{1-a} - \varepsilon_0^{1-a} = Kr (a - 1) P \quad (I.27)$$

Pour a égal à 1, on retrouve la forme de Heckel :

$$\varepsilon = \varepsilon_0 \exp(- Kr P) \quad (I.28)$$

A.1.1.2.2. Sensibilité des relations $\varepsilon(P)$ ou $n(P)$ aux variations des paramètres Kr , a et ε_0

Les équations (I.25), (I.26), (I.27) et (I.28) comportent deux paramètres Kr et a .

Kr représente l'aptitude de la poudre à se réorganiser. Plus Kr est élevée, plus la poudre se réarrangera facilement ou en, d'autres termes, présente une meilleure compressibilité. Kr s'exprime en MPa^{-1} .

a représente l'ordre fictif de la réaction quasi-chimique de disparition des lacunes associées aux grains. Si $a = 1$, la disparition est du premier ordre ; les grains se réarrangent individuellement les uns à la suite des autres selon le mécanisme traduit par l'équation (I.21).

Si $a = 2$, le réarrangement s'opère par ensemble de deux grains et de bilacunes. Pour des valeurs de a comprises entre 1 et 2, les deux mécanismes précédents combinés peuvent être envisagés. Des valeurs supérieures à 2 traduiraient une évolution faisant intervenir plus de 2 lacunes par étape élémentaire.

Les équations comportent un paramètre supplémentaire qui est la porosité initiale de la poudre. Sa valeur peut être obtenue expérimentalement et dépend du mode de remplissage de la matrice. La figure I.2 indique que pour différentes valeurs de ε_0 (avec K_r et a identiques) et au-delà d'une certaine pression de consolidation (ici environ 100 MPa), la porosité ne dépend plus de ε_0 .

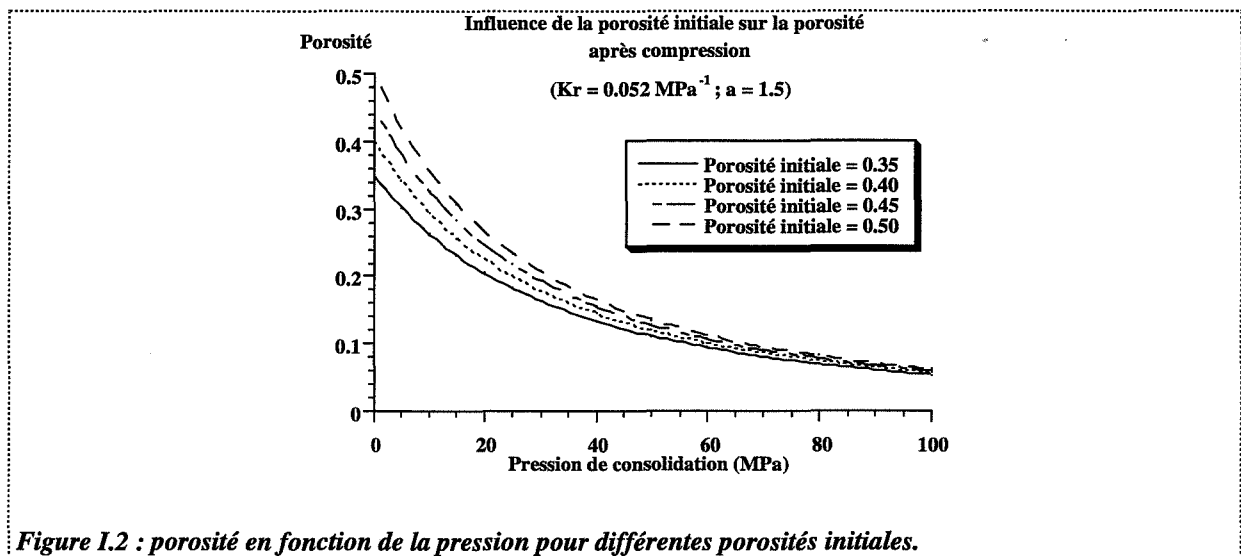


Figure I.2 : porosité en fonction de la pression pour différentes porosités initiales.

Les figures I.3 et I.4 indiquent les évolutions de la porosité en fonction de la pression de consolidation lorsqu'un seul paramètre varie.

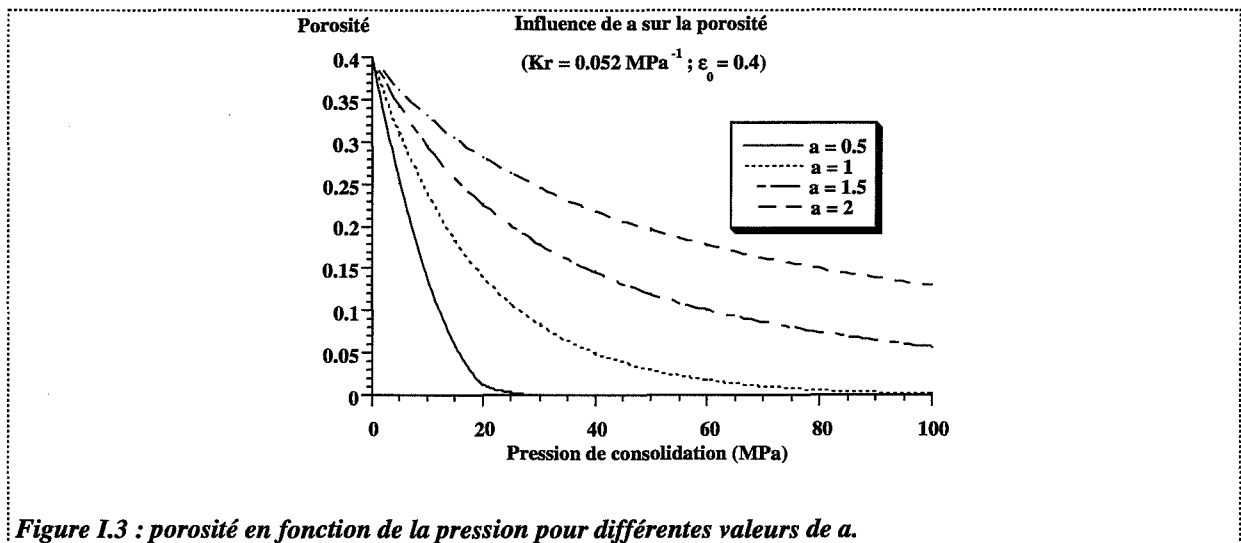


Figure I.3 : porosité en fonction de la pression pour différentes valeurs de a .

Pour K_r constant, et a croissant (figure I.3), une diminution moins marquée de la porosité est observée. Ainsi, plus le mécanisme de la réaction est complexe (a augmente), plus la diminution de la porosité sera faible.

Inversement pour a constant et K_r croissant (figure I.4), une diminution beaucoup plus forte de la porosité est observée. Une valeur de K_r élevée traduit la facilité que possède la poudre à se comprimer, grâce à l'ensemble des phénomènes physiques mis en jeu lors de la compression des poudres : fragmentation, déformation plastique et réarrangement granulaire par glissement des grains dans un ensemble granulaire non consolidé ou faiblement consolidé.

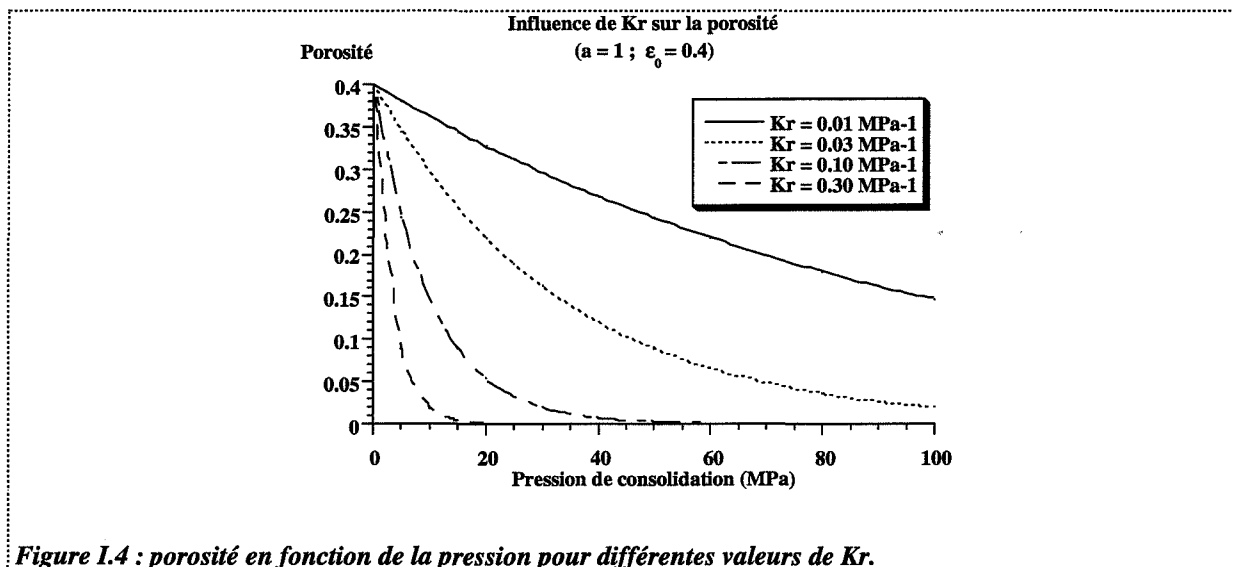


Figure I.4 : porosité en fonction de la pression pour différentes valeurs de K_r .

A.1.2. Lois surface spécifique-pression

Les études de surface spécifique ou de porosité avec la pression sont les plus simples et constituent les principales caractérisations macroscopiques de la texture, avec la taille et la forme des grains [19].

Alors que les évolutions de la porosité avec la pression appliquée ont été étudiées aussi bien sur le plan théorique qu'expérimental [4, 14, 17, 20, 18], les évolutions de la surface spécifique n'ont donné lieu qu'à très peu de recherches.

Les premiers travaux sur cette question ont été effectués par Higuchi [21, 22]. Cet auteur observe pour de nombreuses substances une augmentation rapide de la surface spécifique au premier stade de la compaction, indiquant la création de nouvelles surfaces au sein du compact, due à un phénomène de fragmentation des grains initiaux. Un maximum de surface spécifique est obtenu à une pression donnée, dépendant essentiellement de la substance comprimée. Au-delà de cette pression, une diminution de la surface spécifique est observée lorsque la pression appliquée augmente, due cette fois-ci à un phénomène de liaison à froid [21]. Pour plus de clarté, nous parlerons de déformation plastique.

Dans d'autres domaines, céramique ou métallurgique, seul le phénomène de déformation plastique est pris en compte. Il correspond à l'observation d'une décroissance de la surface spécifique avec la pression.

Enfin, un comportement différent de ceux évoqués a été observé par Armstrong et coll. [23]. Après la chute classiquement observée de la surface spécifique, une seconde remontée de la

surface est enregistrée pour des pressions supérieures à 250 MPa. Les substances présentant un tel comportement sont réputées être très élastiques ; l'allure de la courbe surface spécifique-pression de ces produits semble corrélée à la recouvrance élastique (§ A.3.).

A.1.2.1. Relation existante. Modèle par éléments finis

A notre connaissance, il n'existe pas de relations entre la surface spécifique et la pression. Seuls Saint-Raymond et Thomas [16, 17] ont développé un modèle par éléments finis que nous avons sommairement décrit (§ A.1.1.2.).

La surface spécifique globale du système S_g soumis à la pression P est la somme des surfaces spécifiques intergranulaire $S_{ge}(P)$ et intragranulaire $S_{gi}(P)$:

$$S_g(P) = \underbrace{S_{gi0} \sum_{i=0}^{n_c} \left(\frac{1+s}{s} \right)^{-i} N_{Ri}(P)}_{\text{surface intragranulaire}} + \underbrace{S_{ge0} \sum_{i=0}^{n_c} \left(\frac{1+s}{s} \right)^{-\frac{2}{3}i} N_{Ri}(P)}_{\text{surface intergranulaire}} \quad (I.29)$$

où : S_{gi0} et S_{ge0} sont respectivement les surfaces spécifiques intra et intergranulaire de la poudre initiale,
 n_c est le nombre de classes granulaires,
 s est le rapport de volume entre les grains fragmentés et ceux non encore fragmentés de la classe granulaire précédente,
 i est le numéro de la classe granulaire,
 $N_{Ri}(P)$ est le nombre relatif de grains dans chaque classe granulaire i en fonction de la pression.

Le calcul de $N_{Ri}(P)$ s'effectue en considérant deux phénomènes, fragmentation et déformation plastique. Le modèle fait intervenir deux paramètres K et B représentant respectivement l'aptitude à la fragmentation et à la déformation plastique.

Le système d'équations complexes obtenu ne peut se résoudre analytiquement. Les fonctions $N_{Ri}(P)$ sont déterminées numériquement avec pour valeur initiale : à $P = 0$, $N_{R0} = 1$, c'est-à-dire que tous les grains initiaux sont dans le même état, ni déformés, ni fragmentés.

Ce modèle permet également de calculer la porosité du système granulaire à la pression P en se basant sur les deux phénomènes physiques vus précédemment :

$$\varepsilon(P) = \frac{\frac{\varepsilon_e}{1 - \varepsilon_e} V_v(P) + \varepsilon_i V_v(P)}{\frac{\varepsilon_e}{1 - \varepsilon_e} V_v(P) + 1 - \varepsilon_i + \varepsilon_i V_v(P)} \quad (I.30)$$

A.1.2.2. Nouveau modèle simplifié. Relation littérale entre surface spécifique, porosité et pression

Notre objectif est d'obtenir un modèle expliquant à la fois les variations de porosité et de surface spécifique en utilisant une approche plus simple que celle développée par Saint-Raymond, mais en se basant toujours sur des bilans de population [24].

A.1.2.2.1. Hypothèses

- Le milieu granulaire initial est composé de N_{R0} grains sphériques monodispersés symbolisé par $\langle k \rangle^*$ (volume de solide par grain V_{gk}) de rayon R_k , sans porosité interne. Chaque grain est entouré par un volume poreux symbolisé par $\langle \rangle_k$, égal quel que soit le grain considéré. D'où la relation :

$$\langle k \rangle = \langle k \rangle^* + \langle \rangle_k$$

- Les grains $\langle k \rangle^*$ sont constitués de k cristallites « élémentaires » symbolisés par $\langle 1 \rangle^*$ (volume de solide par grains $1 : V_{g1}$). Les grains $\langle 1 \rangle^*$ sont supposés insécables, et obtenus par fragmentation des grains $\langle k \rangle^*$. Lorsque la pression augmente, le nombre N_k de grains $\langle k \rangle^*$ diminue, à cause de la fragmentation ou de la déformation plastique et le nombre N_1 de grains $\langle 1 \rangle^*$, augmente dans une première phase (issus de la fragmentation de grains $\langle k \rangle^*$), puis diminue ensuite (le phénomène de déformation plastique devient prépondérant vis-à-vis de la fragmentation).

- Le milieu granulaire, dans un état donné, est composé de deux parties :

- un volume de solide C_i totalement compacté (sans porosité interne ou intragranulaire),
- un volume non compacté, dans lequel la porosité est égale à la porosité initiale de l'empilement granulaire.

L'étape de fragmentation (ou de fissuration) permet de former des cristallites $\langle 1 \rangle^*$ d'après la réaction suivante (sans modification de volume poreux) :



où k_F est la constante de fragmentation (MPa^{-1}).

Les variations des nombres de grains des deux classes granulaires dN_k et dN_1 sont proportionnelles à l'incrément de pression dP , et respectivement proportionnelles à N_k et N_1 .

Lorsque les surfaces de grains $\langle k \rangle^*$ ou $\langle 1 \rangle^*$ sont placées côte à côte, la déformation plastique permet de diminuer la surface globale, et les grains passent dans le volume totalement compacté. Les lacunes ($\langle \rangle_k$, volume poreux V_{pgk}) ou ($\langle \rangle_1$, volume poreux V_{pg1}) associées à chaque type de grains ($\langle k \rangle^*$) ou ($\langle 1 \rangle^*$) sont annihilées selon les réactions :

$$< k > \rightarrow 0 \quad \text{et} \quad < 1 > \rightarrow 0$$

A chaque incrément de pression, le volume poreux associé au grain $< k >^*$ décroît d'une quantité $V_{pgk} dN_k$ et le volume poreux associé au grain $< 1 >^*$ diminue de la quantité $V_{pg1} dN_1$. La variation dV_{pe} du volume poreux peut être considérée comme la somme des deux termes précédents :

$$dV_{pe} = V_{pgk} dN_k + V_{pg1} dN_1$$

☛ Variations dues au phénomène de fragmentation ou de fissuration (F) :

D'après la réaction (I.31) :

$$(dN_1)_F = -k (dN_k)_F$$

avec :

$$(dN_k)_F = -k_F N_k dP \quad (I.32)$$

et :

$$(dN_1)_F = k_F k N_k dP \quad (I.33)$$

Chaque grain $< k >$ présentant un volume poreux k fois plus grand que celui du grain $< 1 >$, nous pouvons écrire :

$$V_{pgk} = k V_{pg1} \quad (I.34)$$

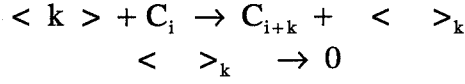
L'intégration des relations (I.32) et (I.33) donne l'évolution des deux classes granulaires (N_k et N_1) avec la pression appliquée P , en ne considérant que le phénomène de fragmentation (F).

☛ Variations dues à la déformation plastique (DP) : passage dans le compact :

Deux cas peuvent être considérés, car le développement de la partie compactée peut à la fois être dû à l'incorporation d'un grain $< k >$ ou d'un grain $< 1 >$. Les réactions suivantes expliquent l'absorption par le compact C_i de grains $< k >$ ou $< 1 >$. Le résultat est un compact plus grand C_{i+k} ou C_{i+1} :



et ces réactions peuvent être considérées comme l'addition de deux réactions. Ainsi, (I.35) est la succession de :



Les deux réactions (I.35) et (I.36) sont caractérisées par des vitesses de réaction différentes, k_{ck} et k_{cl} (MPa^{-1}). Nous supposons, de même qu'en fragmentation, que les lois de variations de N_k et N_1 pour des déformations plastiques (DP) suivent des lois du premier ordre :

$$(dN_k)_{DP} = -k_{ck} N_k dP \quad \text{et} \quad (dN_1)_{DP} = -k_{cl} N_1 dP$$

L'intégration de ces relations permet d'avoir l'évolution des deux classes granulaires N_k et N_1 pour le phénomène de passage dans le compact.

A.1.2.2.2. Equations constitutives

Les variations globales de N_k et N_1 seront exprimées par :

$$dN_k = (dN_k)_F + (dN_k)_{DP} = -(k_F + k_{ck}) N_k dP$$

et :

$$dN_1 = (dN_1)_F + (dN_1)_{DP} = (k_F k N_k - k_{cl} N_1) dP$$

L'intégration des expressions précédentes conduit à :

$$N_k = N_{k0} e^{-(k_F + k_{ck})P} \quad (\text{I.37})$$

et :

$$N_1 = \frac{N_{k0} k_F e^{-k_{cl}P}}{k_{cl} - k_F - k_{ck}} \left[e^{(k_{cl} - k_F - k_{ck})P} - 1 \right] \quad (\text{I.38})$$

Remarque : Conditions limites :

$P = 0$	$N_1 = 0$	$N_k = N_{k0}$
$P \rightarrow \infty$	$N_1 \rightarrow 0$	$N_k \rightarrow 0$

La surface spécifique (surface développée par unité de masse), S_g ($\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$), est définie comme :

$$S_g = \sum_{i=1}^{n_c} \frac{S_i N_i}{V_0 N_0 \rho}$$

Le milieu granulaire étant constitué de deux classes de sphères, la surface spécifique s'écrit simplement :

$$S_g = \frac{4 \pi R_k^2 N_k + 4 \pi R_1^2 N_1}{\rho N_{k0} \frac{4}{3} \pi R_k^3} \quad (I.39)$$

où : ρ (kg.m^{-3}) représente la masse volumique du solide de départ,
 R_1 (m) sont les rayons de chaque grain $< 1 >$ ou $< k >$.

La conservation de la masse (I.34) permet d'obtenir une relation entre R_1 et R_k :

$$R_1 = k^{-1/3} R_k \quad \text{et} \quad k = \left(\frac{R_k}{R_1} \right)^3$$

Dans ce cas, l'équation (I.39) devient :

$$S_g = \frac{3}{\rho R_k} \left[\frac{N_k}{N_{k0}} + k^{-2/3} \frac{N_1}{N_{k0}} \right]$$

En considérant les relations (I.37) et (I.38) :

$$S_g = \frac{3}{\rho R_k} \left[e^{-(k_F + k_{ck})P} + \frac{k^{1/3} k_F e^{-k_{cl}P}}{k_{cl} - k_F - k_{ck}} \left[e^{(k_{cl} - k_F - k_{ck})P} - 1 \right] \right] \quad (I.40)$$

Remarque : Conditions limites :

$$\begin{array}{ll} P = 0 & \Rightarrow S_g = \frac{3}{\rho R_k} = S_{g0} \\ P \rightarrow \infty & \Rightarrow S_g \rightarrow 0 \end{array}$$

S_{g0} ($\text{m}^2.\text{g}^{-1}$) est la surface spécifique initiale de la poudre.

Le phénomène de déformation plastique est le seul phénomène, d'après nos hypothèses, à assurer une diminution de porosité. Par conséquent, le volume poreux global (V_{pe}) aura pour variation :

$$dV_{pe} = V_{pgk} (dN_k)_{DP} + V_{pgl} (dN_1)_{DP}$$

Au cas où la fragmentation est suivie d'un réarrangement, on pourrait écrire aussi un terme $(dN_k)_F \Delta V_{pe}(P)$. La difficulté de formuler ΔV_{pe} et l'importance jugée secondaire d'un tel terme, nous ont conduit à ne pas en tenir compte. La relation entre le volume poreux et la porosité ε s'écrit alors simplement :

$$\frac{V_{pe}}{V_{s0}} = \frac{\varepsilon}{1 - \varepsilon} \quad (I.41)$$

où V_{s0} est le volume de solide initial.

D'après cette définition, il est possible d'obtenir :

$$\frac{V_{pgk}}{V_{gk}} = \frac{\varepsilon_0}{1 - \varepsilon_0} = \frac{V_{pg1}}{V_{g1}} \quad (I.42)$$

où ε_0 est la porosité initiale.

D'après les relations (I.34), (I.41) et (I.42) :

$$\frac{d\left(\frac{\varepsilon}{1 - \varepsilon}\right)}{\left(\frac{\varepsilon_0}{1 - \varepsilon_0}\right)} = \frac{N_k}{N_{k0}} k_{ck} dP + \frac{N_l}{N_{k0}} \frac{k_{cl}}{k} dP$$

Ce qui conduit après intégration à :

$$\frac{\varepsilon}{1 - \varepsilon} = \frac{\varepsilon_0}{1 - \varepsilon_0} \left[\frac{1}{k_F + k_{ck}} \left[k_{ck} + \frac{k_{cl} k_F}{k_{cl} - k_F - k_{ck}} \right] e^{-(k_F + k_{ck})P} - \frac{k_F}{k_{cl} - k_F - k_{ck}} e^{-k_{cl}P} \right] \quad (I.43)$$

Remarque : Conditions limites :

$$\begin{array}{lll} P = 0 & \Rightarrow & \varepsilon = \varepsilon_0 \\ P \rightarrow \infty & \Rightarrow & \varepsilon \rightarrow 0 \end{array}$$

A.1.2.2.3. Influence des diverses constantes du modèle

Les deux expressions littérales $\varepsilon(P)$ et $S_g(P)$ font intervenir quatre paramètres : k , k_F , k_{ck} et k_{cl} . Ces paramètres caractérisent :

- ☛ la fragmentation (k_F et k),
- ☛ la déformation plastique (k_{ck} et k_{cl}).

Pour déterminer l'influence de ces différents paramètres, le système suivant (tableau I.1) a été pris comme référence et nous avons fait varier chacun des paramètres en gardant les autres constants.

k_F (MPa ⁻¹)	k	k_{ck} (MPa ⁻¹)	k_{cl} (MPa ⁻¹)	ε_0
0,0042	2154	0,0102	0,0016	0,36

Tableau I.1 : paramètres de référence.

☛ Paramètres de fragmentation :

k est le nombre de cristallites $< 1 >^*$ compris dans un grain initial $< k >^*$. Ce paramètre n'a pas d'influence sur la porosité, puisque cette propriété est strictement indépendante de k (I.43).

Dans ce cas (figure I.5), la surface spécifique est pratiquement proportionnelle à $k^{1/3}$, conformément à (I.40).

Remarque : *Le phénomène symétrique de la fragmentation, c'est-à-dire l'agrégation, peut être traitée par ce modèle en considérant des valeurs de k inférieures à 1, traduisant l'association d'espèces $< 1 >^*$ pour former des espèces $< k >^*$: la surface spécifique, dans ce cas, décroîtrait immédiatement.*

k_F (MPa^{-1}), la constante de fragmentation, a une influence similaire à la constante k sur la surface spécifique (figure I.6). Une faible valeur de k_F donne une porosité plus faible. En fait, dans ce cas, au-dessous de 50 MPa, la porosité ne dépend quasiment pas de k_F .

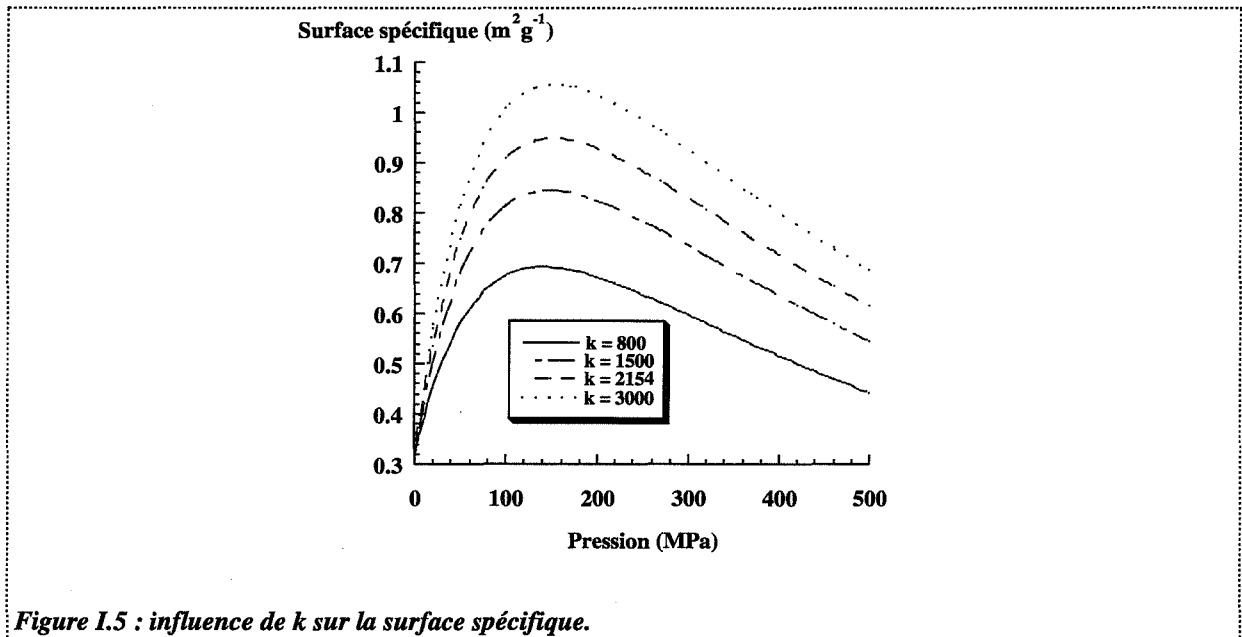


Figure I.5 : influence de k sur la surface spécifique.

Dans nos hypothèses, la fragmentation n'a pas d'influence directe sur l'évolution de la porosité. Or, la figure I.6 souligne que pour de fortes pressions, l'influence de k_F est non négligeable. En fait, lorsque k_F varie, les évolutions des classes granulaires N_k et N_1 sont sensibles (figure I.7), et comme les constantes de déformation plastique k_{ck} et k_{c1} sont différentes, le passage des grains $< k >^*$ ou $< 1 >^*$ dans le compact s'effectue de façon non identique.

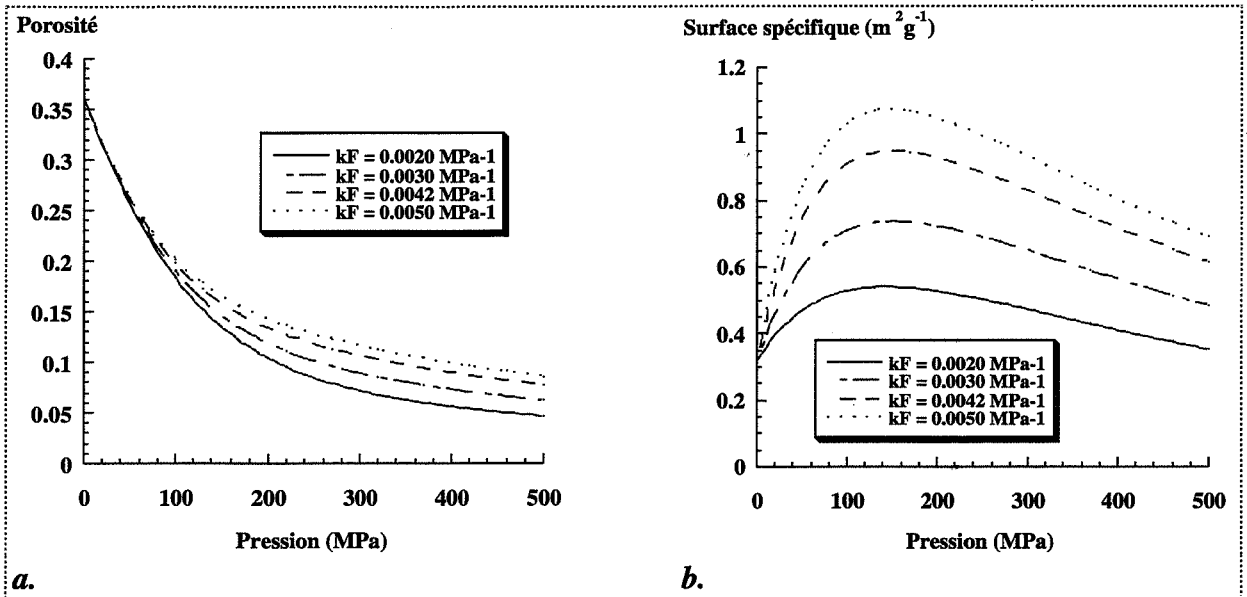


Figure 1.6 : influence de k_F sur la porosité et la surface spécifique.

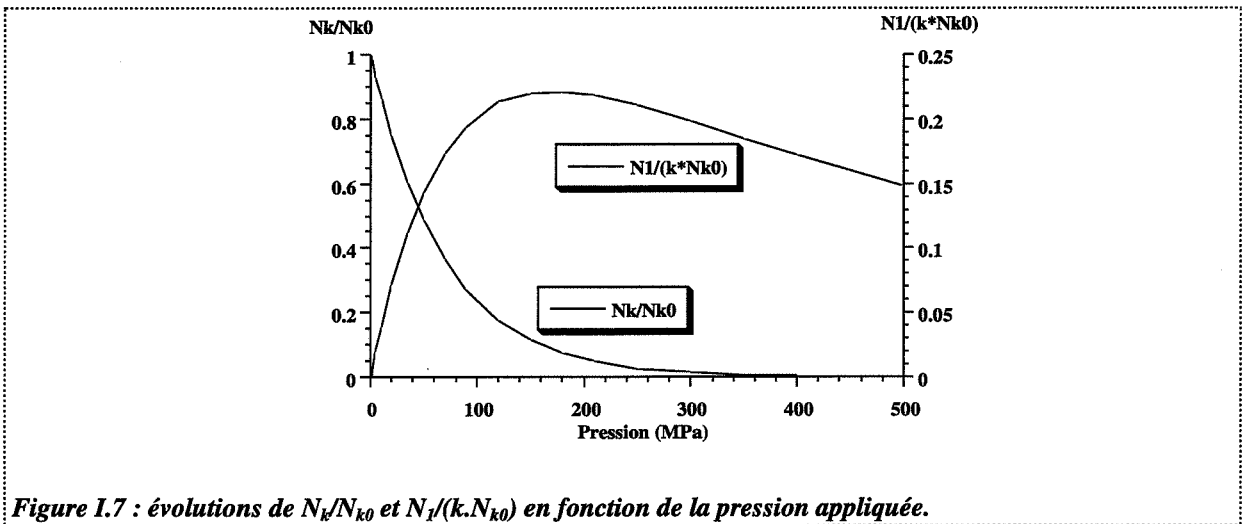


Figure 1.7 : évolutions de N_k/N_{k0} et $N_l/(k \cdot N_{k0})$ en fonction de la pression appliquée.

Paramètres de déformation plastique :

k_{ck} (MPa^{-1}) et respectivement k_{cl} (MPa^{-1}), sont définis comme des vitesses de réaction pour le passage dans le compact de grains $\langle k \rangle^*$ ou $\langle 1 \rangle^*$.

La surface spécifique, de même que la porosité, évolue avec la pression de façon similaire quelle que soit la constante, k_{ck} ou k_{cl} (figures I.8 et I.9).

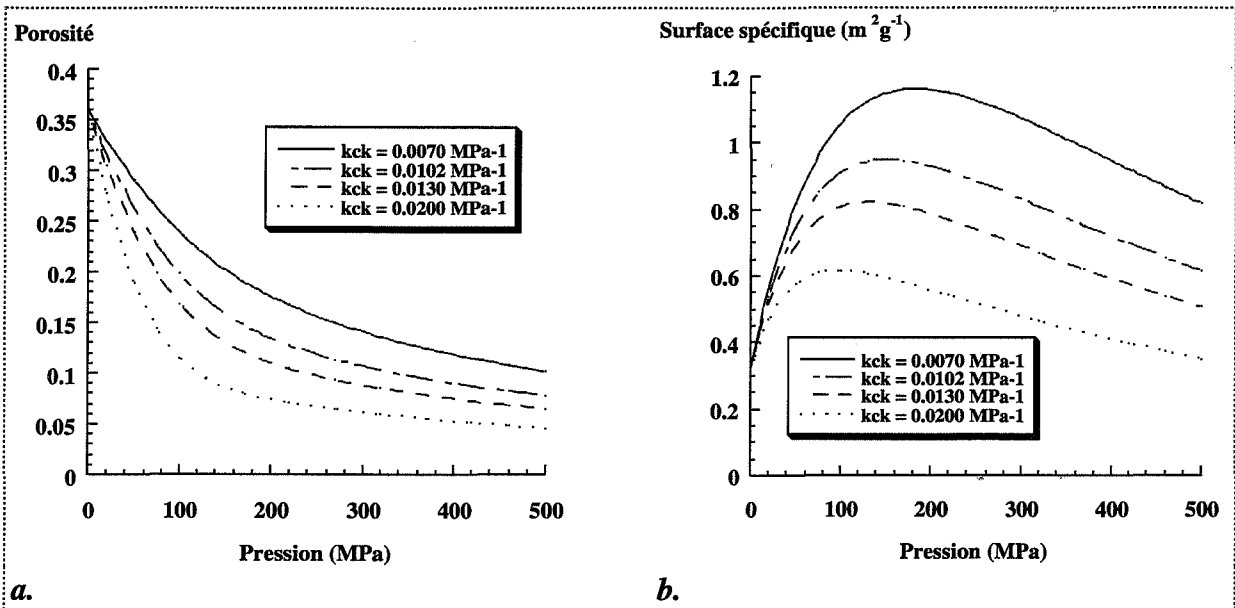


Figure I.8 : influence de k_{ck} sur la porosité et la surface spécifique.

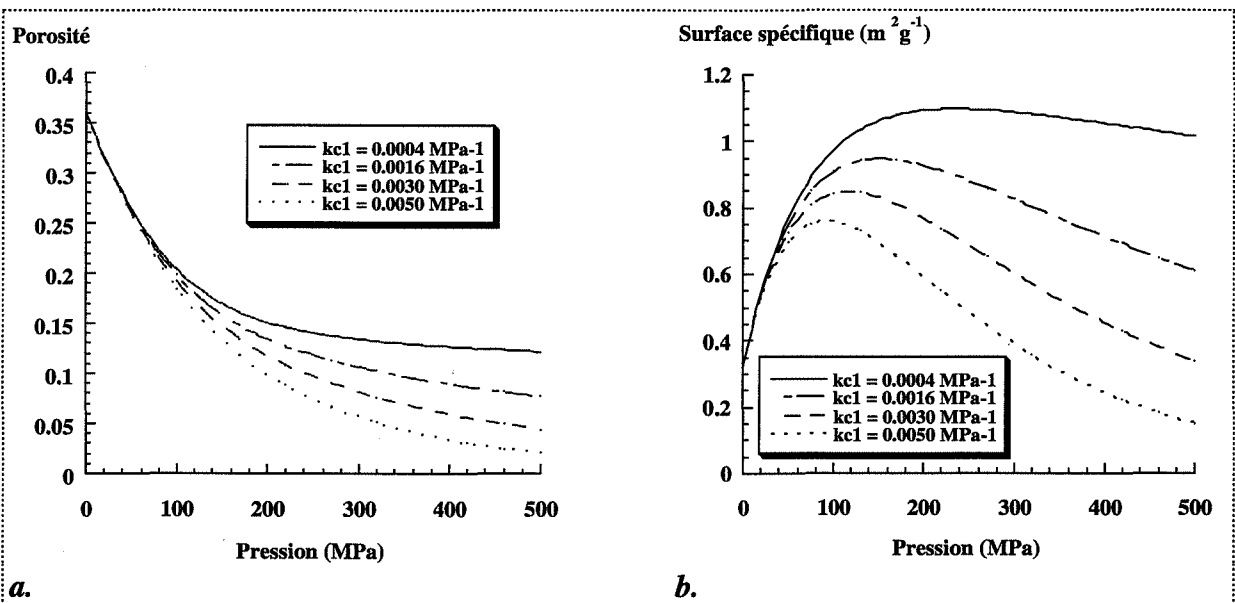
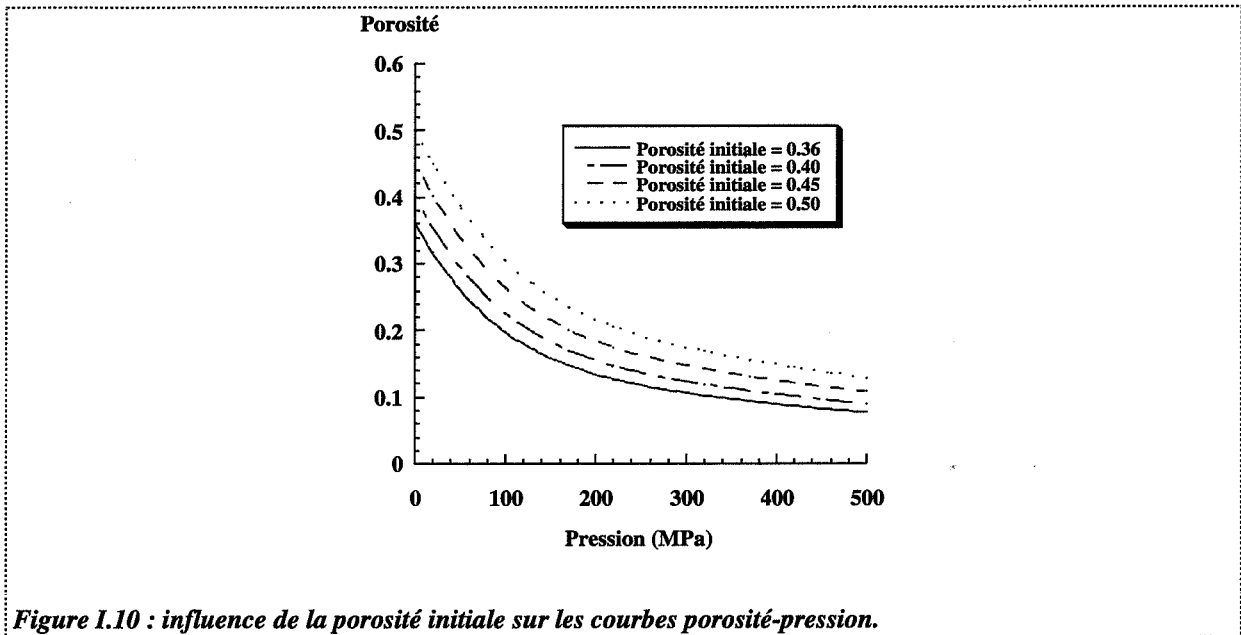


Figure I.9 : influence de k_{cl} sur la porosité et la surface spécifique.

☛ Influence de la porosité initiale ε_0 :

La figure I.10 souligne le fait que la porosité initiale a une forte influence sur l'évolution de la porosité avec la pression.



A.1.2.3. Comparaison de ce modèle avec le modèle quasi-chimique

Le modèle quasi-chimique développé (§ A.1.1.2.) permet d'interpréter l'évolution de la porosité avec la pression grâce essentiellement au paramètre K_r , qui intègre tous les phénomènes physiques de la compaction, c'est-à-dire les réarrangements consécutifs à la déformation ou à la fragmentation $K_r = K_r(k_{c1}, k_{ck}, k_F, k)$.

Les constantes du modèle développé au § A.1.2.2. sont relatives à chaque phénomène et permet de décrire les phénomènes de la compaction de façon plus approfondie. Il met en avant deux groupes de paramètres : k et k_F liés à la fragmentation, k_{ck} et k_{c1} liés aux déformations plastiques. Ainsi, ce modèle, plus complexe que le modèle précédent, est le seul capable de représenter simultanément les variations de porosité et les variations des surfaces spécifiques.

A.2. Etude de type « cinétique ». Influence de la vitesse du poinçon et du temps de maintien à une pression P fixée

Le facteur temps présente un impact économique énorme, justifiant ainsi son étude. Ce paramètre du procédé s'avère très important sur les propriétés finales du compact. Le facteur temps intervient sur les 4 termes de l'intégrale définie dans l'introduction de ce chapitre. Nous nous limiterons à l'étude de deux variables :

- ☛ l'influence de la vitesse de montée en pression (terme intégral 1),
- ☛ l'influence du temps de contact sous pression (t_{1P}) en gardant constantes les autres variables opératoires (terme intégral 2).

Les paramètres que nous étudions ont déjà fait l'objet de travaux [25, 26] soulignant leurs fortes influences sur les propriétés des comprimés obtenus.

A.2.1. Lois porosité-temps

A.2.1.1. Influence de la vitesse

Le paramètre vitesse de compression est très étudié [27] sur différentes presses de type industriel. Les produits pharmaceutiques sont à la fois sensibles aux phénomènes de fragmentation et de déformation plastique, mais dans des proportions variables. Or, les composés [27] totalement ou partiellement fragmentaires ne présentent pas de sensibilité à la vitesse de compression. Ainsi, l'étude de ce paramètre semble utile à la détermination du mécanisme dominant [28] pour une poudre (de texture contrôlée) donnée. Ceci permet d'approcher le problème des mélanges binaires où les deux composés se densifient de façon opposée [29].

A.2.1.2. Influence du temps de maintien à une pression P fixée. Approche quasi-chimique

L'objectif est ici d'obtenir un modèle fondé sur des considérations quasi-chimiques permettant d'interpréter les évolutions de porosité avec le temps de maintien à une pression P . Il s'agit de faire varier le temps de maintien t_{1P} défini dans l'introduction (équation I.2), en gardant toutes les autres variables temporelles constantes.

A.2.1.2.1. Hypothèses

Nous présentons une nouvelle approche des phénomènes cinétiques intervenant quand le système est maintenu dans des conditions de pression uniaxiale isobare, après une montée en pression rapide effectuée en matrice cylindrique dans des conditions reproductibles (vitesse de déplacement du poinçon constante par exemple), amenant le système granulaire dans des conditions « hors équilibre » particulières.

Ainsi, arrivé à une pression P donnée, un état de porosité donnée est obtenu instantanément (ce n'est pas un état « thermodynamique »). Lorsque la pression de consolidation est maintenue constante, une diminution de porosité est observée que nous proposons de modéliser par une analogie cinétique. La réaction suivante correspond à la disparition progressive des lacunes par réarrangement du système granulaire consécutif aux phénomènes déjà vus :

$$a < >_{i,0} = 0 \quad (I.23)$$

Deux résolutions analytiques sont obtenues selon la valeur de a ($a = 1$, loi du premier ordre et $a = 2$, loi du second ordre).

A.2.1.2.2. Mise en équations. Réaction d'annihilation de lacunes du premier et du second ordre

Lorsque la réaction d'annihilation des lacunes est du premier ordre ($a = 1$), la vitesse isobare de cette réaction quasi-chimique s'exprime par :

$$-\frac{dC_{tP}}{dt} = k_{1P} C_{tP} - k_{2P} \quad (I.44)$$

où : C_{tP} est la concentration en lacune à tout instant t sous la pression P
 k_{1P} , k_{2P} sont les constantes de vitesse respectivement de consommation et de production des lacunes sous la pression P .

Après l'intégration entre C_{0P} , concentration initiale à $t = 0$ (sous la pression P), et C_{tP} , concentration à un temps quelconque (sous la pression P), et en posant :

$$\frac{k_{2P}}{k_{1P}} = C_{\infty P} \quad (I.45)$$

où $C_{\infty P}$ est la concentration en lacunes pour un temps infini (sous P), c'est-à-dire la concentration « d'équilibre », l'équation suivante est obtenue :

$$C_{tP} = C_{\infty P} + (C_{0P} - C_{\infty P}) e^{-k_{1P}t} \quad (I.46)$$

Or, par définition, si V_m est le volume molaire des lacunes, nous pouvons écrire :

$$C_{tP} = \frac{\varepsilon_{tP}}{V_m} \quad C_{0P} = \frac{\varepsilon_{0P}}{V_m} \quad C_{\infty P} = \frac{\varepsilon_{\infty P}}{V_m}$$

D'où la loi de porosité du premier ordre :

$$\varepsilon_{tP} = \varepsilon_{\infty P} + (\varepsilon_{0P} - \varepsilon_{\infty P}) e^{-k_{1P}t} \quad (I.47)$$

N.B. : ε_{0P} est fonction des conditions initiales sous lesquelles le système a atteint la pression P .

Lorsque la réaction d'annihilation des lacunes est du second ordre ($a = 2$), l'équation cinétique suivante est alors obtenue :

$$-\frac{dC_{tP}}{dt} = k_{1P} C_{tP}^2 - k_{2P} \quad (I.48)$$

avec :

$$\frac{k_{2P}}{k_{1P}} = C_{\infty P}^2 \quad (I.49)$$

L'équation reliant la porosité et le temps devient :

$$\varepsilon_{tP} = \frac{\varepsilon_{\infty P} \left(1 + A e^{-2 \frac{k_{1P}}{v_m} \varepsilon_{\infty P} t} \right)}{1 - A e^{-2 \frac{k_{1P}}{v_m} \varepsilon_{\infty P} t}} \quad (I.50)$$

avec :

$$A = \frac{\varepsilon_{0P} - \varepsilon_{\infty P}}{\varepsilon_{0P} + \varepsilon_{\infty P}} \quad \text{et} \quad \varepsilon_{\infty P} = \varepsilon_{\infty P}(\varepsilon_{00}, \text{ et } P)$$

Pour des ordres de réactions différents de 1 ou 2, il n'est pas possible d'obtenir de relations analytiques simples, mais une résolution numérique reste toujours possible.

A.2.1.2.3. Influence du paramètre k_{1P} de l'équation du premier ordre sur $\varepsilon(t)$ à P fixé

La figure I.11 donne l'évolution de la porosité avec le temps de contact à une pression P , en faisant varier k_{1P} pour $a = 1$.

Les conditions de cette simulation numérique sont :

$$P = 100 \text{ MPa}$$

$$\varepsilon_{0P} = 0,15$$

$$\varepsilon_{\infty P} = 0,10$$

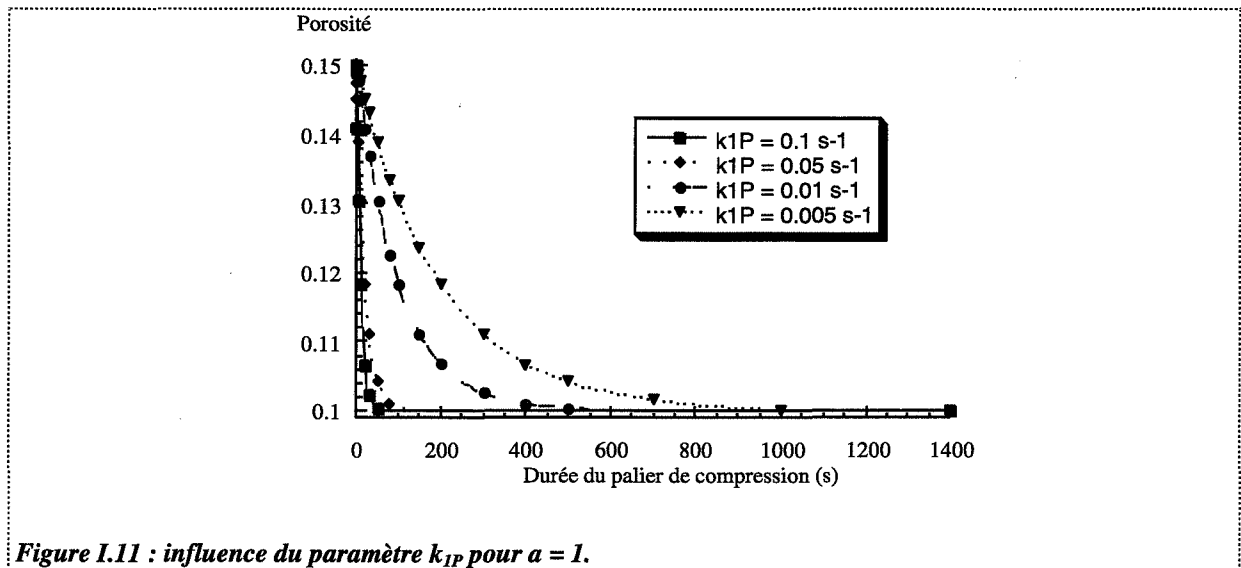


Figure I.11 : influence du paramètre k_{1P} pour $a = 1$.

L'équilibre « thermodynamique » est atteint d'autant plus vite que la constante de vitesse k_{1P} est élevée.

A.2.1.2.4. Influence du paramètre k_{1P}/V_m de l'équation du deuxième ordre sur $\varepsilon(t)$ à P fixé

Les valeurs de k_{1P} et V_m sont deux paramètres de l'équation que nous regroupons en un seul paramètre : k_{1P}/V_m . Lorsque la valeur de ce paramètre varie (figure I.12), l'évolution de la porosité en fonction du temps de contact à la pression P , est obtenue. Les conditions de simulation de ces courbes sont les mêmes que pour le § A.2.1.2.3.

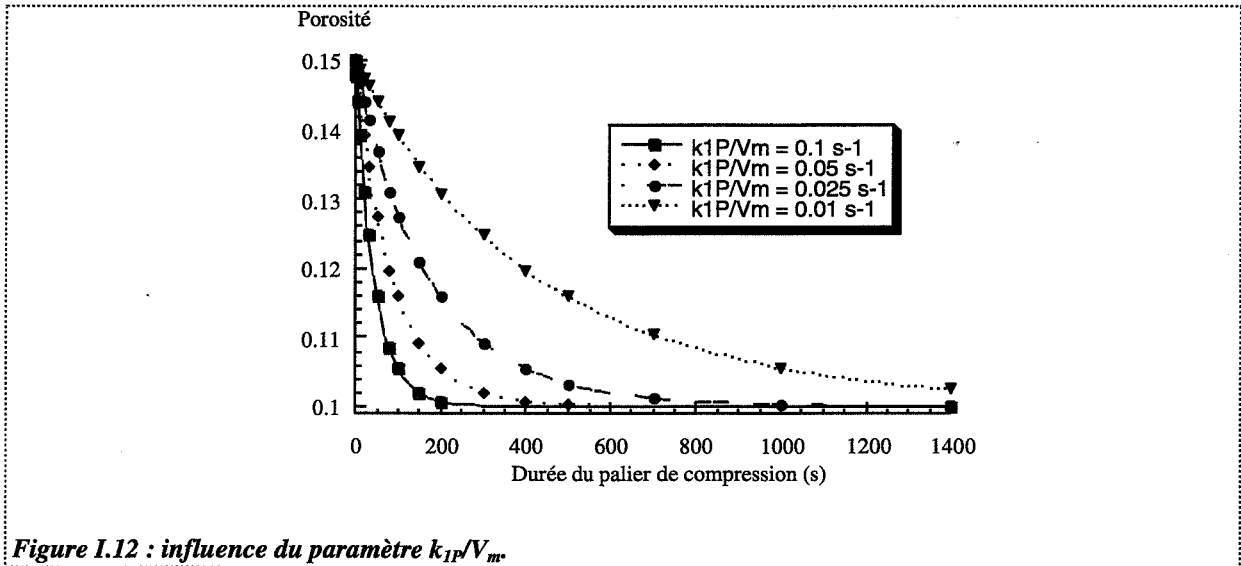


Figure I.12 : influence du paramètre k_{1P}/V_m .

Nous constatons que l'équilibre thermodynamique est plus vite atteint lorsque la constante de vitesse k_{1P}/V_m est élevée.

A.2.1.2.5. Evolution du paramètre k_{1P} avec la pression

En cinétique classique, homogène ou hétérogène, la constante de vitesse k_A évolue avec la température T selon la loi d'Arrhénius (I.51) :

$$k_A = A e^{-\frac{B}{T}} \quad (I.51)$$

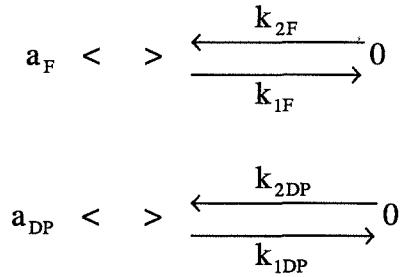
où A et B , différents pour chaque réaction, sont des termes constants pour une réaction donnée. Ces deux constantes ont une signification physique qui touche à l'interprétation microscopique du déroulement des réactions.

Nos raisonnements par analogie ne nous donnent pas de loi pour évaluer l'évolution des constantes de vitesse (k_{1P}) en fonction de la pression. Seul un retour d'expérience pourra nous guider vers l'établissement d'une loi.

Néanmoins, nous pouvons déjà postuler que la disparition des lacunes peut s'effectuer :

- ☛ soit par réarrangement dû à un tassement ou une fissuration,
- ☛ soit par réarrangement mécanique dû à une déformation plutôt plastique du solide.

Ceci pourrait s'exprimer en écrivant que deux mécanismes de réarrangement indépendants sont en parallèle, avec les réactions correspondantes :



La vitesse globale de disparition des lacunes sera :

$$-\frac{dC_{tP}}{dt} = -\left(\frac{dC_{tP}}{dt}\right)_F - \left(\frac{dC_{tP}}{dt}\right)_{DP}$$

d'où les relations, évidentes si $a_F = a_{DP}$:

$$k_{1P} = k_{1F} + k_{1DP}$$

$$k_{2P} = k_{2F} + k_{2DP}$$

avec le même ordre de réaction $a_F = a_{DP} = a$.

Ces relations ne seront pourtant pas appliquées telles quelles car les deux mécanismes ne sont pas du tout indépendants.

Notre approche consistera simplement et seulement à écrire le passage progressif d'un domaine basse pression où la fragmentation prédomine à un domaine haute pression où la DP est le phénomène majeur. Le domaine intermédiaire sera décrit en introduisant un coefficient de pondération $\alpha(P)$ (voir Chapitre II, § A.3.2.1.2.).

A.2.2. Lois surface spécifique-temps

A notre connaissance, il n'existe aucune relation entre la surface spécifique et le temps dans la littérature sur la compression des poudres.

A.2.2.1. Dualité fragmentation-plasticité

Les poudres pharmaceutiques possèdent à la fois un caractère fragmentaire et plastique, dont la « proportion » dépend de la structure et de la texture des grains considérés. Selon la zone de pression, le caractère fragmentaire ou plastique domine [30].

Certaines poudres (métallurgie, céramique) sont essentiellement plastiques.

Le phénomène de fragmentation est rapide, contrairement à la déformation plastique qui est un phénomène fortement dépendant du temps.

A.2.2.2. Influence de la vitesse

Le modèle décrit au paragraphe A.1.2.2. explique conjointement les variations de porosité et de surface spécifique, chacune de ces propriétés étant considérée pour un état thermodynamiquement stable. Or, les études sur la porosité ont montré (§ A.2.1.1.) que cette propriété était sensible à la vitesse de montée en pression, dépendant bien sûr de la nature du matériau comprimé. Dans ces conditions, la surface spécifique des compacts doit dépendre de la vitesse de compression.

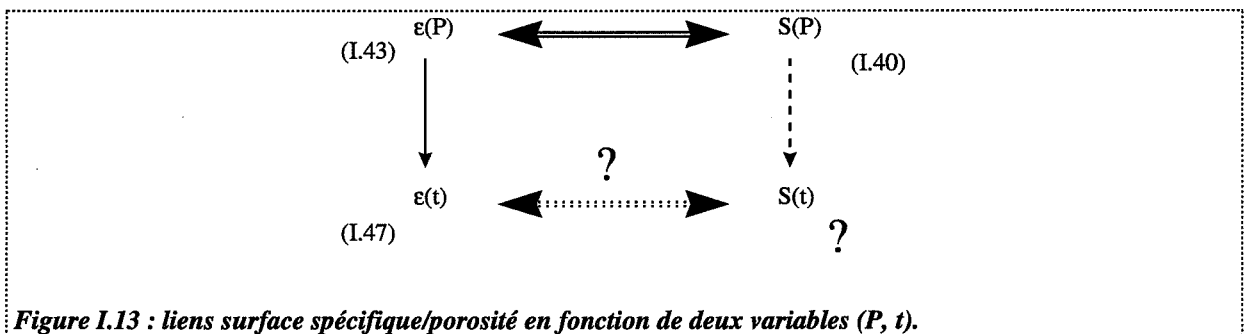
A.2.2.3. Influence du temps de maintien à P fixé

Sous pression constante, une évolution de porosité est observée (§ A.2.1.2.), consécutive à un phénomène de déformation plastique essentiellement. La porosité d'un comprimé soumis à une pression constante diminue, se traduisant à l'échelle granulaire soit par un tassement, soit par un accolement des surfaces des grains. La chute de surface spécifique n'est liée à la décroissance de porosité qu'à haute pression ($P > 150$ MPa) où un seul phénomène est à l'origine des deux modifications texturales (surface et porosité).

A.2.2.4. Généralisation : loi $S(t)$

Comme nous l'avons déjà dit, il n'existe pas de loi $S(t)$. Nous essayons cependant d'établir cette relation en se basant sur les divers modèles déjà développés.

La problématique posée est schématisée sur la figure I.13.



La porosité et la surface spécifique sous une pression P sont liées (§ A.1.2.2.), mais il n'est pas possible d'établir une expression littérale $S(\epsilon)$ car les relations $S(P)$ et $\epsilon(P)$ sont trop complexes. En revanche, connaissant les courbes $S(P)$ et $\epsilon(P)$, le tracé de la courbe $S(\epsilon)$ est facile. Cette courbe peut être représentée par une équation polynomiale empirique $S(\epsilon)$, et en remplaçant ϵ par $\epsilon(t)$, la relation $S(t)$ est obtenue.

Une simulation est réalisée en utilisant les données des tableaux I.1 et I.2. Le tableau I.2 donne, pour quelques points, la porosité d'équilibre sous une pression P par rapport à la porosité initiale sous la même pression.

P (MPa)	50	150	250	350	500
ε_{0P}	$\varepsilon_{0P} - 0,005$	$\varepsilon_{0P} - 0,01$	$\varepsilon_{0P} - 0,02$	$\varepsilon_{0P} - 0,02$	$\varepsilon_{0P} - 0,01$

Tableau I.2 : porosités d'équilibres déterminées arbitrairement pour une simulation.

Pour calculer les évolutions de porosité avec la durée du palier de compression isobare, nous utiliserons une loi du premier ordre (équation (I.47)) avec une valeur de k_{1P} constante quelle que soit la pression considérée, égale à $0,1 \text{ s}^{-1}$.

Un ajustement par un polynôme du troisième degré est réalisé sur la figure I.14.

La courbe $S(\varepsilon)$ a pour équation empirique (unité : $\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$) :

$$S = -0,382 + 18,3 \varepsilon - 75,0 \varepsilon^2 + 82,7 \varepsilon^3 \quad (\text{I.52})$$

Connaissant la relation $\varepsilon(t)$, précédemment définie, l'équation $S(t)$ est obtenue :

$$S(t) = -0,382 + 18,3 \varepsilon(t) - 75,0 \varepsilon(t)^2 + 82,7 \varepsilon(t)^3 \quad (\text{I.53})$$

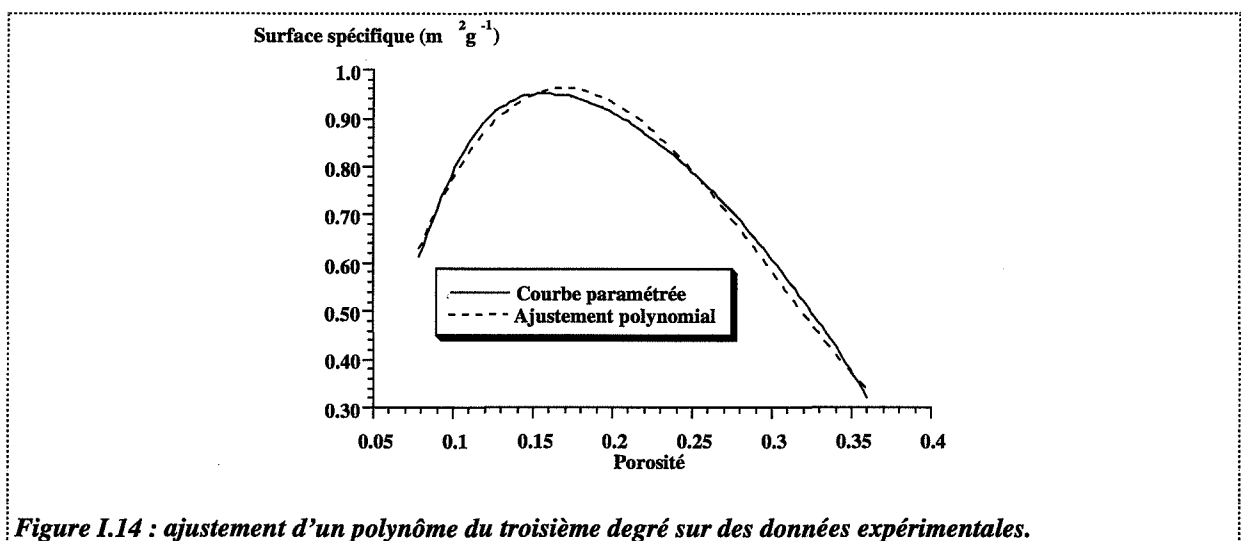


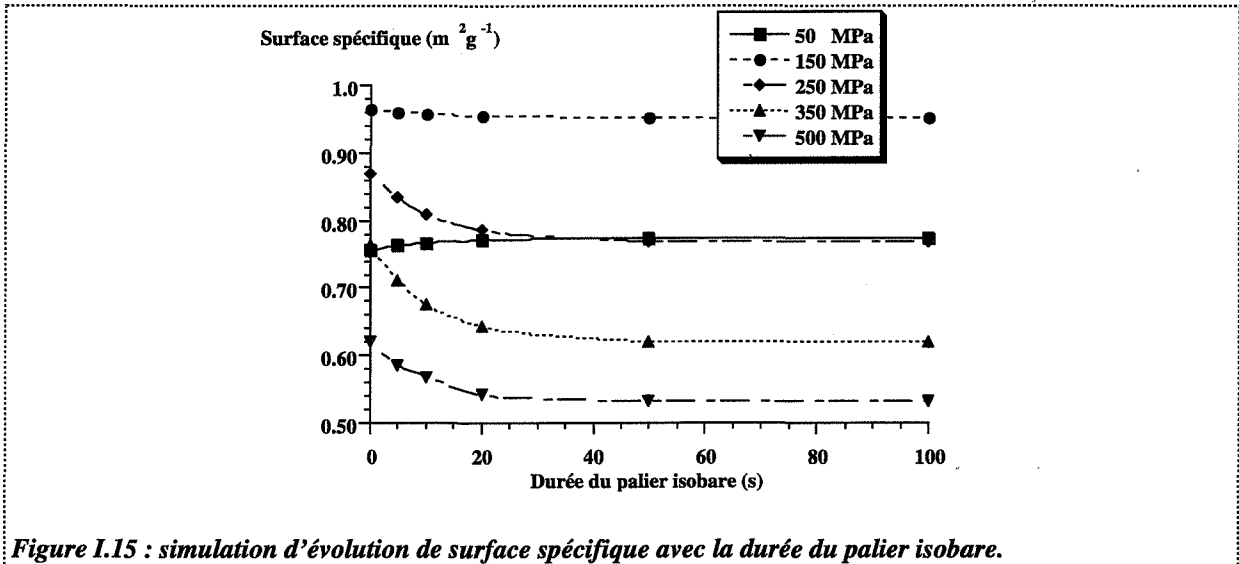
Figure I.14 : ajustement d'un polynôme du troisième degré sur des données expérimentales.

Pour différentes pressions, les évolutions $S(t)$ calculées sont données sur la figure I.15.

Au-delà d'une pression de 180 MPa, la surface spécifique diminue de façon identique à la porosité. Cette diminution est essentiellement due à des déformations plastiques.

Pour des pressions inférieures à 150 MPa, une stabilisation ou une légère augmentation de la surface spécifique est observée. En fait sur la zone de pression [0-150 MPa], le produit test est fortement fragmentaire ; ce comportement semble a priori indépendant de la durée du palier isobare (voir les études de cas aux chapitres suivants).

En partant de cette dernière considération, nous pouvons établir une deuxième méthode pour déterminer les courbes $S(t)$.

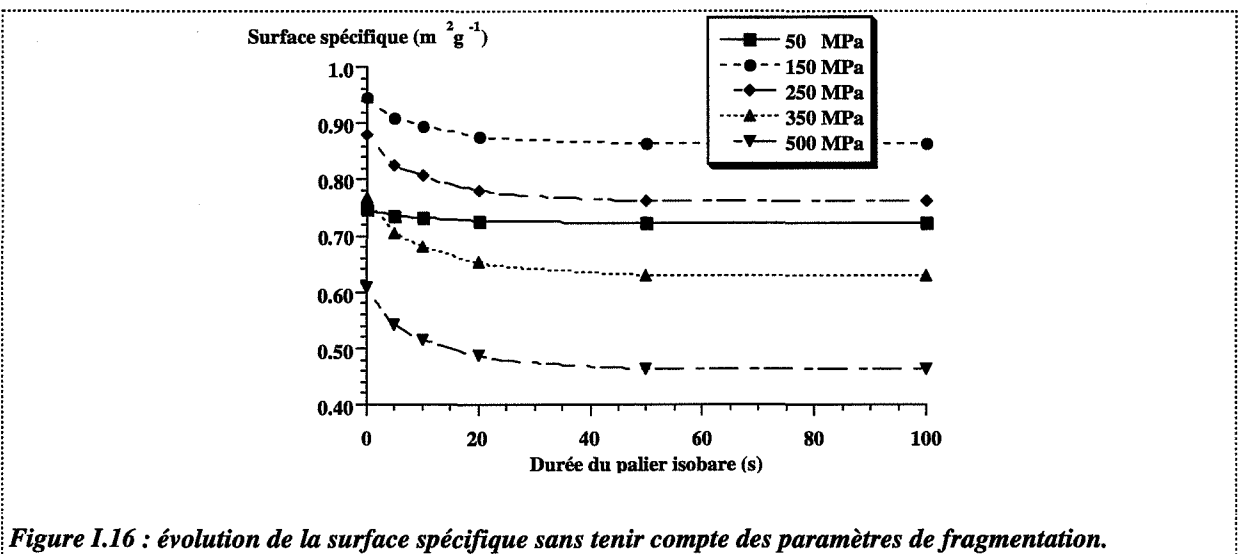


Il s'agit de garder constants les paramètres k et k_F dans les relations (I.40) et (I.43) puis de recalculer les paramètres k_{ck} et k_{c1} sur les courbes $\varepsilon(P)$ (I.43) pour différentes durées de compression. Les valeurs ainsi calculées sont réintroduites dans l'équation (I.40). Nous faisons une simulation identique à la précédente. Le tableau I.3 donne les évolutions des paramètres k_{ck} et k_{c1} avec la durée de compression isobare.

Durée de compression (s)	5	10	20	50	100
$k_{ck} (MPa^{-1})$	0,0106	0,0107	0,0109	0,0110	0,0110
$k_{c1} (MPa^{-1})$	0,0018	0,0019	0,0020	0,0021	0,0021

Tableau I.3 : évolution des paramètres k_{ck} et k_{c1} avec la durée de compression isobare.

La figure I.16 indique les évolutions temporelles de la surface spécifique.



Par rapport à la figure I.15, deux différences majeures sont constatées :

- les surfaces spécifiques obtenues après 100 s sont plus faibles avec cette dernière simulation (décroissance plus forte car seule une évolution de la plasticité avec le temps de compression est prise en compte),
- à 50 MPa, la surface spécifique diminue légèrement avec la durée du palier isobare contrairement à la simulation de la figure I.15. Ceci est également dû à l'hypothèse de non fragmentation du système soumis à une pression constante.

Des deux types de simulation, seule la comparaison avec des données expérimentales, pourra nous dire laquelle est la plus performante.

A.3. Etude du cycle de compressibilité

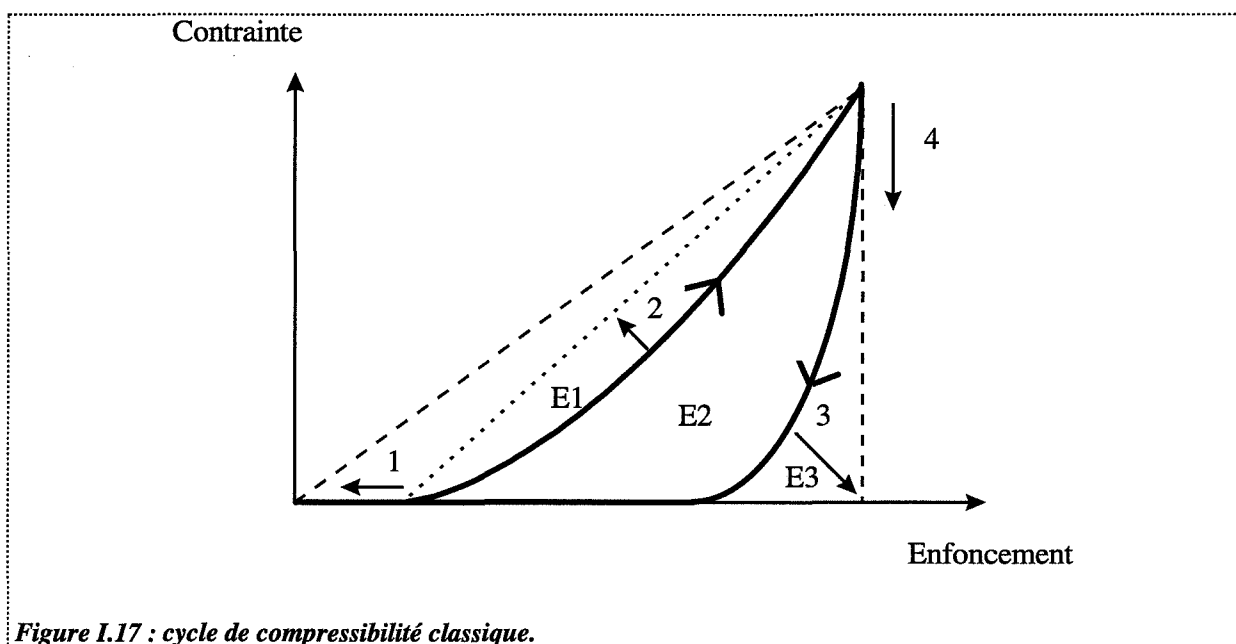
Il s'agit d'étudier l'évolution de la force du poinçon supérieur en fonction de l'enfoncement de ce même poinçon dans le lit de poudre.

La vitesse de montée en pression, de même que la vitesse de descente en pression, est maintenue constante. Les conditions opératoires seront détaillées au Chapitre II.

Le déplacement du poinçon est suivi par un comparateur de déplacement au $1/100^{\text{ème}}$ de mm et corrigé par un facteur lié à la déformation élastique de l'appareil et fonction de la pression ou de la force appliquée.

La force est mesurée grâce à une jauge de contrainte placée sur le poinçon supérieur.

Le cycle obtenu présente deux parties : une branche ascendante qui correspond à l'enfoncement du poinçon supérieur dans la matrice et une phase descendante qui correspond à la remontée du poinçon supérieur. Les cycles obtenus ont fait l'objet d'interprétations antérieures [31, 32 et 33].



Plus l'allure du cycle se rapproche d'un triangle rectangle, plus la compressibilité du produit sera bonne. L'optimisation des différentes phases apparaissant sur la figure I.17, nous conduit ainsi à :

- ☛ une phase de tassement 1 qui doit être la plus faible possible,
- ☛ la phase de compression 2 qui doit être la moins concave possible,
- ☛ la phase de retour 3 qui doit être la plus verticale possible.

Bien sûr, le triangle rectangle n'est jamais obtenu et des surfaces correspondant à des énergies (E_1 , E_2 , E_3) sont définies par divers auteurs [31, 33].

- ☛ E_1 correspond à l'énergie qui est perdue par frottement de particules entre elles et sur les parois de la cellule de consolidation,
- ☛ E_2 est l'énergie efficace pour réaliser le comprimé,
- ☛ E_3 est une énergie perdue par déformation élastique du compact.

Ainsi, une bonne compressibilité se traduira par des valeurs E_1 et E_3 très faibles par rapport à E_2 . Pour s'affranchir des problèmes liés à la masse m du compact, nous définissons, comme Saint-Raymond [17], une énergie spécifique de compression ($J.g^{-1}$) pour chaque énergie E_1 , E_2 ou E_3 considérée :

$$E_{s1} = \frac{E_1}{m} \quad E_{s2} = \frac{E_2}{m} \quad E_{s3} = \frac{E_3}{m} \quad (I.54)$$

L'énergie spécifique E_{s2} est représentative de la compressibilité moyenne d'une substance sur un intervalle de pression fixé $[0-P_{max}]$. Par conséquent selon la valeur de P_{max} , divers intervalles existent et la compressibilité de la substance peut varier. Il convient donc de respecter toujours le même intervalle pour établir des comparaisons de compressibilité entre différents produits.

Notons par ailleurs que les conditions expérimentales, vitesses, pression maximale atteinte ou lubrification ont une influence considérable sur la forme du cycle. Par exemple, la présence de lubrifiant diminuera la convexité de la courbe 2 (figure I.17) et diminuera d'autant l'énergie E_1 dépensée en frottements parois-poudre. De même, des matrices de diamètre plus élevé favoriseront une augmentation du rapport de l'énergie de frottement grain-grain sur l'énergie de frottement paroi-grains.

Les cycles de compressibilité permettent d'obtenir les courbes porosité-pression sous contraintes : $n(P)$. Le calcul des propriétés sous contraintes n'est possible que si la masse volumique vraie du matériau n'évolue pas avec la pression. En toute rigueur, sous pression, la maille cristalline diminue de volume, le matériau devenant plus dense par déformation élastique [34], mais nous considérons ces variations suffisamment faibles pour les négliger.

A partir des cycles de compressibilité, des cycles de Heckel sont facilement obtenus et certains auteurs [20], ont noté des déviations par rapport au cycle classique qui sont traduites sur la figure I.18.

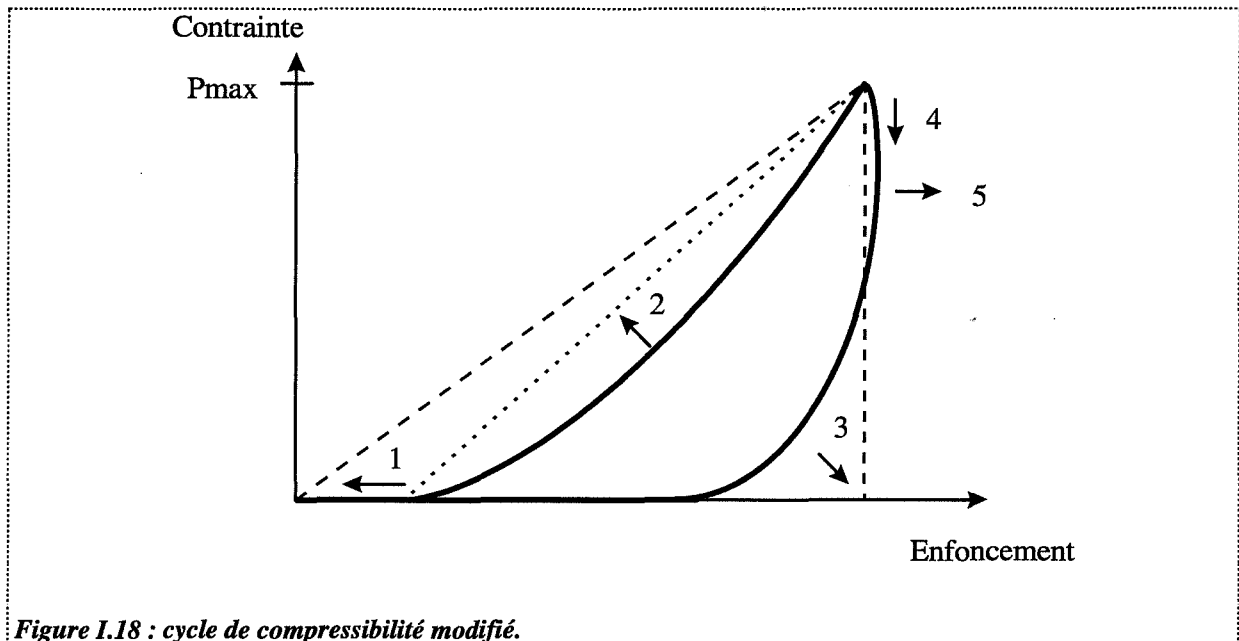


Figure I.18 : cycle de compressibilité modifié.

La principale différence se situe dans la phase de décompression où la porosité peut diminuer lorsque la pression diminue. Un minimum de porosité 5 est alors obtenu pour une pression $P < P_{max}$. Ce phénomène est caractéristique de produits viscoélastiques, où des écoulements plastiques retardés sont la cause de déformations du matériau (problèmes cinétiques) [35].

La recouvrance élastique (RE) est une mesure qui permet de quantifier l'élasticité d'un produit puisqu'il s'agit de comparer la porosité sous une contrainte P et la porosité relaxée correspondante [23].

Si les conditions de décompression (vitesse constante) sont identiques, il est alors possible de comparer divers produits par :

$$RE = \frac{H(0) - H(P)}{H(P)} 100 \quad (I.55)$$

où : $H(0)$: hauteur du compact sous une pression nulle après consolidation sous la pression P

$H(P)$: hauteur du compact soumis à une pression P .

A.4. Conclusion

Cette partie nous a permis de rappeler les étapes marquantes de l'étude de la compressibilité des produits purs et de développer de nouveaux modèles basés sur une approche quasi-

chimique. Nous avons abordé l'étude de chaque propriété (porosité, surface spécifique) à la fois d'un point de vue thermodynamique (classique), et d'un point de vue cinétique.

B. Etude de la cohésion de comprimés

Dans ce paragraphe, nous nous intéressons aux propriétés mécaniques de comprimés obtenus à partir de poudres. La notion de cohésion de l'état solide doit être considérée à plusieurs échelles car, contrairement à d'autres états (liquide-gaz), cet état présente une plus grande diversité où des considérations texturales s'additionnent aux considérations structurales.

B.1. Définition de la cohésion

Les solides diffèrent à la fois par leur structure et leur texture qu'on peut envisager à diverses échelles.

B.1.1. A l'échelle du grain

Le grain est un édifice polycristallin, constitué de monocristaux ou cristallites élémentaires. Chaque monocristal est défini par la maille du réseau associé définie avec 6 paramètres : les modules de vecteurs de base a , b , c et les angles α , β , γ .

Une maille présente déjà une certaine cohésion. Par exemple les mailles de certains produits organiques, lactose α -monohydraté ou kétoprofène, contiennent deux molécules. Chaque molécule est elle même cohésive grâce aux liaisons covalentes qui relient les atomes la constituant. La cohésion entre les deux molécules est principalement assurée par des liaisons hydrogène et des forces de Van der Waals.

Pour le cas particulier des solides ioniques, la cohésion du cristal est assurée par les forces électrostatiques qui existent entre ions de signes contraires. Le travail accompli par ces forces, lors de la formation du cristal à partir d'un état initial arbitrairement défini et constitué par les ions à l'état gazeux, est appelé énergie réticulaire. Plus les ions et contre-ions sont de petites tailles, plus la cohésion présentera une valeur élevée.

Chaque monocristal possède des propriétés mécaniques qui lui sont propres comme le module d'Young caractérisant « l'élasticité » de la maille.

Pour former un grain, il faut un assemblage de monocristaux. Soit A_{SS} la surface de contact entre deux cristallites et γ_{SS} ($J.m^{-2}$) l'énergie surfacique moyenne. L'énergie de cohésion sera définie par $\Sigma \gamma_{SS} A_{SS}$. Deux cas peuvent alors se présenter :

- ☛ si l'énergie de cohésion, au sein du grain, entre les cristallites est forte, ce grain sera sujet à des clivages internes (intra-cristallites),
- ☛ si l'énergie de cohésion est faible (force inter-cristallites faible), alors le grain sera sensible à des ruptures entre cristallites (inter-cristallites).

B.1.2. A l'échelle de la poudre

La poudre est constituée d'un nombre important de grains. Ni solide, ni liquide, selon les conditions opératoires, les solides pulvérulents sont parfois qualifiés de quatrième état de la matière [36].

La caractérisation de la coulabilité d'une poudre est essentielle pour l'industriel. Une poudre de faible coulabilité présente des problèmes de manutention ou de transport [37].

La coulabilité d'une poudre est régie par deux forces différentes : les forces d'adhésion et les forces de pesanteur. Les forces d'adhésion permettent aux grains d'être attirés les uns par les autres et sont proportionnelles au rayon R des particules :

$$F_a = W \frac{3 \pi}{4} R \quad (I.56)$$

où W est le travail d'adhésion, exprimé en $J.m^{-2}$.

Les forces de pesanteur sont fonction du volume des grains :

$$F_g = \frac{4}{3} \pi g \rho R^3 \quad (I.57)$$

où : ρ est la masse volumique vraie de la poudre
 g représente l'intensité du champ de pesanteur terrestre.

Le rapport des deux forces présentées est relié à la taille des particules. Si $F_a < F_g$ alors la poudre présentera une bonne aptitude à la coulabilité. Inversement, si $F_a > F_g$ alors la poudre ne sera pas apte à la coulabilité car l'adhésion entre grains sera la force prédominante.

L'égalité des forces d'adhésion et de pesanteur est obtenue pour un diamètre critique (D_c) des particules. Ce diamètre est fonction de W et de ρ caractéristiques de chaque produit. Pour un diamètre inférieur au diamètre critique, les forces d'adhésion l'emportent sur les forces de pesanteur et inversement pour des particules de diamètre supérieur au diamètre critique.

Cependant, d'autres facteurs que la taille des grains influencent la coulabilité : rugosité de surface, forme, humidité ... [38], introduisant parfois des forces supplémentaires, comme les forces capillaires dans les suspensions ou les poudres en présence de vapeurs condensables.

La poudre peut être caractérisée par des propriétés mécaniques comme par exemple le module d'Young E^* . E^* est une fonction de la porosité de l'empilement (porosité intergranulaire) qu'il est possible d'estimer par la relation suivante [39] :

$$E^* = A (1 - \epsilon)^4 \left(\frac{E^2 W}{R} \right)^{1/3} \quad (I.58)$$

où : A est une constante

E est le module d'Young du matériau massif.

D'autres expressions pour des milieux peu poreux sont utilisées dans d'autres domaines comme la compaction isostatique à chaud où le module d'Young est fonction de la température et de la compacité $E(T, \rho)$ [58].

La porosité d'une poudre, sous entendu porosité intergranulaire, dépend de l'arrangement et du tassement du milieu granulaire. Il est donc difficile de toujours reproduire la même porosité initiale après des opérations de mélangeage.

B.1.3. A l'échelle du comprimé

La cohésion d'un comprimé est souvent définie comme l'aptitude à résister aux contraintes de cisaillement qui lui sont imposées.

La cohésion d'un comprimé est fonction de la nature et de l'intensité des liaisons interparticulaires, et de la surface de contact entre les particules. Des comparaisons entre la cohésion des divers matériaux sont établies à partir de tests de résistance mécanique généralement destructifs.

L'influence de divers paramètres sur la cohésion a été réalisée pour comprendre les mécanismes de rupture des comprimés. Ces paramètres sont nombreux et il est souvent difficile d'en faire varier un en maintenant les autres constants. Des travaux assez proches sur le plan expérimental conduisent à des conclusions différentes, notamment pour les variations de résistance avec la taille des grains de la poudre initiale [40, 41].

Les différents paramètres devant être pris en compte pour étudier la cohésion des comprimés sont la répartition granulométrique de la poudre, la forme des grains, la nature des liaisons interparticulaires, le mode et la vitesse de déformation du matériau (fragmentation, déformations élastique et plastique). La structure cristallochimique du produit, l'humidité relative et la température du milieu extérieur avant et après la réalisation du comprimé agissent également sur la cohésion mais il est relativement aisé de les maintenir constants.

Un paramètre jouant un rôle sur la cohésion semble être la taille des particules. Mais selon la nature du matériau, des conclusions différentes sont obtenues.

☛ Matériaux fragmentaires :

Dans le cas de matériaux fragmentaires, les liaisons interparticulaires sont faibles, de type Van der Waals. La taille des particules n'influe presque pas sur la cohésion du comprimé [40, 42]. La fracture du compact a lieu au niveau des joints de grains (entre particules élémentaires), expliquant que la cohésion dépend essentiellement de la surface des contacts interparticulaires et non de la taille des particules [41, 43, 44]. Il est également possible d'interpréter ce résultat, en supposant que les particules se fragmentent jusqu'à un diamètre critique minimum, effaçant les différences liées à la poudre de départ.

☛ **Matériaux déformables plastiquement :**

Des matériaux de ce type peuvent présenter des liaisons interparticulaires fortes ou faibles.

Si les liaisons sont fortes (entre grains), la rupture a alors lieu dans le volume et est de type intragranulaire. Cette rupture est initiée au niveau des défauts internes puis se propage si l'énergie mise en jeu est supérieure à une énergie critique permettant la propagation.

Les petites particules renferment moins de défauts que les particules de taille plus grande, Shotton [43] a montré expérimentalement que plus les particules sont petites, plus la résistance du comprimé est élevée, conformément au postulat de Griffith [45].

Si les liaisons sont faibles au sein du comprimé, une rupture aux joints de grains semblable à celle décrite pour les matériaux fragmentaires peut être observée. Ceci est corroboré par des observations expérimentales où la résistance est soit indépendante de la taille, soit croissante avec la taille des particules initiales [42]. Ce dernier résultat est généralement interprété par le fait que lorsque la taille des grains augmente, le nombre de points de contact interparticulaires diminue et la force exercée au niveau d'un point de contact est accrue. Du fait de cette augmentation locale de force, des ponts plus solides peuvent se former entre les grains et améliorer la résistance mécanique du comprimé.

☛ **Matériaux intermédiaires :**

La plupart des poudres pharmaceutiques ont deux comportements successifs, passant de fragmentable à plastique avec l'augmentation de pression [46]. La résistance est dans ce cas accrue lorsque la taille des particules diminue, cependant la résistance limite ne varie pas [47].

Ce comportement est typique avec les particules plastiques, phénomène prédominant sur la fragmentation lorsque les grains sont de petite taille [42].

Pour la forme et l'état de surface des grains, seuls les matériaux ayant un comportement essentiellement plastique sont sensibles à ces variables. Plus les grains sont rugueux et de forme irrégulière, et plus les forces de friction interparticulaires sont élevées favorisant la formation de ponts solides et améliorant la résistance du comprimé. Pour les produits fragmentables, la forme des particules ainsi que l'état de surface varient du fait de la fragmentation et de la formation de nouvelles surfaces : ainsi dans ce cas, la forme des grains initiaux ne joue pas, ou beaucoup moins, sur la résistance des comprimés [48].

Un autre paramètre présente une grande influence sur la résistance des comprimés : l'humidité relative. En effet, l'humidité relative, lors de la compression, a un rôle de lubrifiant, facilitant la transmission des forces au sein du milieu granulaire et diminuant les frictions entre grains ou entre parois de la matrice et la poudre [49]. Ceci se traduit par une augmentation de la résistance des comprimés, accentuée si un phénomène de recristallisation locale a lieu. En effet, si le matériau est soluble dans l'eau, la présence d'une forte humidité relative et d'une contrainte locale favorise la dissolution du matériau à la surface des particules où une condensation se produit. Puis lors de la décomposition, une recristallisation se produit et

donne naissance à des ponts solides entre les particules, ce qui améliore la résistance mécanique du comprimé [49, 50].

Il est possible de jouer sur le taux d'humidité pour obtenir des résistances mécaniques plus élevées [51].

La conservation de comprimés en présence d'une forte humidité relative se traduit différemment selon la nature du matériau et le type de liaisons interparticulaires. Certains comprimés voient leur cohésion diminuer en raison d'un relâchement des liaisons interparticulaires dû à la présence de molécules d'eau ; ce relâchement est renversable.

La cohésion peut également diminuer du fait d'une déliquescence du matériau au-delà d'un certain taux d'humidité ou du fait d'un changement de phase du matériau. Cependant, certains matériaux tels les lactoses voient leur résistance mécanique inchangée ou accrue en présence d'humidité [49, 52].

B.2. Etude de type « thermodynamique ». Approche classique

Nous avons déjà remarqué que l'état « thermodynamique » est difficile à obtenir pour un comprimé où les aspects cinétiques jouent un rôle important. La propriété qui symbolise la cohésion et qui peut être une résistance mécanique ou une dureté est ainsi sensible au facteur temporel. Ce paragraphe néglige cette influence et nous considérerons dans un premier temps que l'état « thermodynamique » est atteint.

B.2.1. Classification des différents types de rupture dans le cas des ruptures fragiles [53]

La rupture s'accompagne, généralement, d'une déformation plastique faible, voire inexistante. Dans le cas des matériaux métalliques comme pharmaceutiques, il peut être de type transgranulaire par clivage, soit intergranulaire, c'est-à-dire conduisant à une fissuration le long des joints de grains.

Les études suivantes sont empruntées au domaine métallurgique, et il sera parfois difficile de transposer directement les mêmes phénomènes pour des poudres organiques. Néanmoins, l'analogie pourra être menée dans de nombreux cas.

B.2.1.1. Rupture par clivage

Dans ce paragraphe, nous emploierons le terme clivage au sens cristallographique et non au sens mécanique.

La rupture des liaisons atomiques d'un matériau sans défaut, le long d'un plan cristallin, apparaît théoriquement pour la contrainte de clivage σ_c^* :

$$\sigma_c^* = \left(\frac{E \gamma_s}{a_0} \right)^{1/2} \quad (I.59)$$

où : E est le module d'élasticité
 a_0 est la distance entre les plans atomiques de clivage
 γ_s est l'énergie par unité de surface créée.

Néanmoins, cette expression théorique de la contrainte de clivage correspond généralement à des valeurs 100 à 1000 fois plus grandes que celles évaluées expérimentalement, en raison de la présence de défauts (et de l'existence d'une déformation plastique).

☛ Amorce du clivage :

Une microdéformation plastique précède toujours le clivage dans les métaux. L'amorçage d'une fissure peut avoir plusieurs origines :

- ☛ le glissement de dislocation,
- ☛ le maclage dans le cas des métaux cubiques centrés,
- ☛ la rupture de particules dures et fragiles d'une seconde phase.

☛ Propagation des fissures par clivages sur des cristallites successifs :

Comme le clivage se produit suivant des plans cristallographiques particuliers et généralement des plans denses (plans $\{111\}$ dans le cas des métaux cubiques à faces centrées, par exemple), les joints de grains sont des obstacles naturels à la propagation d'une fissure : en général, deux plans de clivage situés dans des grains voisins ne se rencontrent pas le long d'une ligne comme un joint ; la désorientation des plans conduit une fissure, traversant un joint de grains, à se propager dans le grain voisin sur des plans de clivage parallèles, elle donne naissance à des marches ou rivières entre ces plans ; la rupture nécessaire pour former ces marches contribue à une énergie de déformation plastique qui accompagne la propagation. Ainsi, la fissure de clivage se propage de façon discontinue par réamorçages successifs à partir de zones de déformation plastique limitées.

B.2.1.2. Ruptures intergranulaires

Les principales causes responsables de la rupture intergranulaire peuvent être regroupées en quatre catégories pour les métaux :

- ☛ précipitation de certaines phases le long des joints de grains,
- ☛ ségrégation d'impuretés fragilisantes aux joints de grains,
- ☛ action de certains environnements (corrosion, corrosion sous contrainte, hydrogène, métaux liquides),
- ☛ sollicitations mécaniques à hautes températures (fluage, fatigue-fluage).

B.2.1.3. Aspects macroscopiques

D'un point de vue macroscopique, les ruptures fragiles sont dites « à grains » ; le type de rupture se caractérise par l'absence de déformation plastique macroscopique et un faciès sans caractère particulier hormis son aspect grenu.

Les ruptures semi-fragiles présentent peu ou pas de déformation plastique : leur faciès comporte des marques radiales ou des chevrons qui permettent de localiser avec précision les zones d'amorçage.

En traction, la rupture suit un plan rigoureusement perpendiculaire à l'axe de la sollicitation après s'être amorcée au point le plus sollicité. En torsion, elle s'amorce suivant un plan perpendiculaire à la contrainte principale, incliné à 45° sur l'axe de la sollicitation ; elle se développe ensuite suivant une surface en hélice.

B.2.2. Relations existantes

Un nombre important de relations répertoriées par Glandus [54] et Gonthier [13] entre la résistance mécanique et la pression appliquée ont été postulées. Nous nous intéresserons particulièrement à deux d'entre elles : celle de Leuenberger et celle de Ryshkevitch. Ces deux relations sont actuellement les plus utilisées dans le domaine galénique, principalement pour leur simplicité mais aussi parce qu'elles relient la résistance d'un compact à sa porosité.

B.2.2.1. Relation de Leuenberger

La relation établie par Leuenberger [55] découle de considérations théoriques, la cohésion ayant pour origine la présence de contacts liants, eux-mêmes dépendants de la pression appliquée (Annexe A.I.3).

La relation suivante est obtenue :

$$R = R_{\infty} \left[1 - \exp(-A P \rho_r) \right] \quad (I.60)$$

avec : $R_{\infty} = \lambda N_0$: résistance infinie (MPa) lorsque P tend vers l'infini et ρ_r vers 1
($\rho_r = 1 - \epsilon$),
 A (MPa⁻¹) : est une constante dite de susceptibilité à acquérir de la cohésion,
 N_0 : nombre de points de contacts entre grains,
 λ : constante.

Cette relation (I.60) est à notre connaissance la seule dans le milieu pharmaceutique à avoir reçu une justification théorique. Néanmoins, l'hypothèse de base, rupture de type intergranulaire, reste assez simple et ne tient pas compte d'autres modes de rupture comme par exemple le clivage qui peut subvenir à pression élevée.

De plus, pour de très fortes pressions, la résistance mécanique est supposée constante et égale à R_{∞} . Dans les faits, dans le domaine des hautes pressions, la plupart des matériaux utilisés sont sensibles au phénomène de clivage, se traduisant par la stratification du compact. Cette stratification induit une légère augmentation de porosité, mais surtout une très forte diminution de la résistance du comprimé.

L'équation de Leuenberger n'interprète pas cette évolution.

B.2.2.2. Relation de Ryshkevitch et autres relations

Une autre relation très utilisée est celle de Ryshkevitch/Duckworth [56] établie pour des matériaux céramiques, et ne reposant que sur des considérations empiriques :

$$R = R_{\infty} \exp(-\gamma \varepsilon) \quad (I.61)$$

R : résistance mesurée à partir d'essais de compression diamétrale

ε : porosité du comprimé

R_{∞} : résistance du comprimé non poreux

γ : constante empirique

Shotton et coll. [57] ont appliqué cette relation sur du chlorure de sodium, matériau réputé plastique, et ont montré qu'un bon ajustement avec l'expérience était obtenu pour une gamme de porosité comprise entre 5 et 16%. Au-delà de 16% de porosité (faible pression de consolidation), des écarts significatifs entre résultats de l'expérience et de la corrélation (I.61) sont observés. L'équation (I.61) a en effet été établie pour des matériaux poreux rigides et ne semble pas vraiment applicable à des compacts présentant de fortes porosités.

De même, la valeur R_{∞} est obtenue par extrapolation de la relation (I.61) pour une porosité nulle. En pratique, il est assez difficile d'arriver à une porosité relaxée proche de zéro à cause des problèmes liés au clivage.

D'autres relations empiriques relient la résistance à la rupture à la pression appliquée ou la porosité.

B.2.2.3. Influence de la taille initiale des grains : loi de Hall et Petch

En mécanique des milieux continus, il existe une relation (loi de Hall et Petch) qui indique l'évolution de la résistance à la rupture en fonction de la taille initiale des grains d'un échantillon massif. Cette loi a la forme suivante :

$$\sigma_y = \sigma_i + k_y d^{-1/2} \quad (I.62)$$

σ_y : contrainte limite d'élasticité ($= \frac{1}{P_y}$)

σ_i : contrainte interne (du réseau de dislocations)

d : diamètre des grains initiaux (cristallites)
 k_y : constante.

Cette expression traduit qu'un matériau à gros grains se brise plus facilement qu'un matériau à grains fins.

B.3. Etude de type « cinétique ». Influence de la vitesse du poinçon et du temps de maintien à une pression P fixée

A notre connaissance, il n'existe pas d'expression reliant précisément la résistance mécanique au temps. Mais nous avons vu que la porosité des compacts était fortement sensible au facteur temps. Or, d'après le paragraphe B.2. porosité et résistance mécanique étant deux propriétés dépendantes, l'influence du temps sur la porosité joue également sur la résistance des compacts.

B.3.1. Influence de la vitesse

Conformément à l'équation (I.2), la vitesse de compression a une influence non négligeable sur l'évolution de la propriété F . Si F est une résistance mécanique, la durée $t_{0P} - 0$ pour atteindre la pression P , ou autrement dit la vitesse de compression, jouera sur la valeur de la cohésion.

B.3.2. Influence du temps de maintien à P fixé

Cette influence est donnée par le deuxième terme intégral de la relation (I.2). Comme pour les propriétés précédentes (porosité, surface spécifique), le temps de maintien isobare aura une influence sur la résistance mécanique.

B.3.3. Généralisation du modèle de Ryshkevitch

Si on admet le postulat disant qu'à une porosité donnée correspond une résistance donnée pour un produit donné, alors il est possible d'établir une généralisation, connaissant les lois $\epsilon(t)$ en supposant une fonction analogue à celle suivie précédemment (figure I.13). Le problème posé est schématisé par la figure I.19.

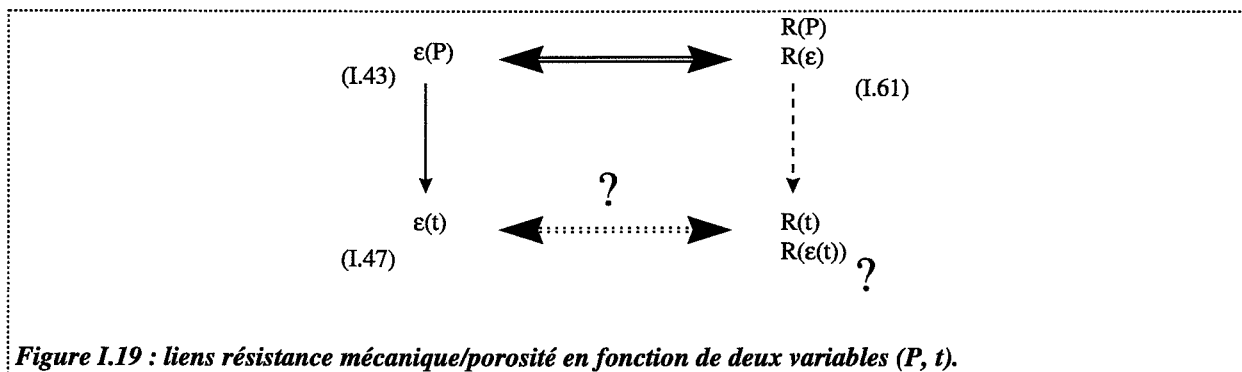


Figure I.19 : liens résistance mécanique/porosité en fonction de deux variables (P , t).

Pour plus de simplicité, nous utilisons la relation de Ryshkevitch que nous généralisons :

$$R_{tp} = R_{\infty} e^{-\gamma \varepsilon(t)} \quad (I.63)$$

Si la loi $\varepsilon(t)$ du premier ordre décrite auparavant est utilisée, l'expression précédente devient :

$$R_{tp} = R_{\infty} e^{-\gamma(\varepsilon_{\infty P} + (\varepsilon_{0P} - \varepsilon_{\infty P})e^{-k_{1P}t})} \quad (I.64)$$

Connaissant les constantes de l'équation de Ryshkevitch (R_{∞} et γ), les courbes de compressibilité $\varepsilon_{0P}(P)$ et $\varepsilon_{\infty P}(P)$, ainsi que l'évolution de k_{1P} avec la pression, alors les courbes $R(t)$ sont faciles à obtenir.

B.4. Conclusion

Dans cette partie, nous avons montré que la notion de cohésion est assez complexe et demande une définition précise.

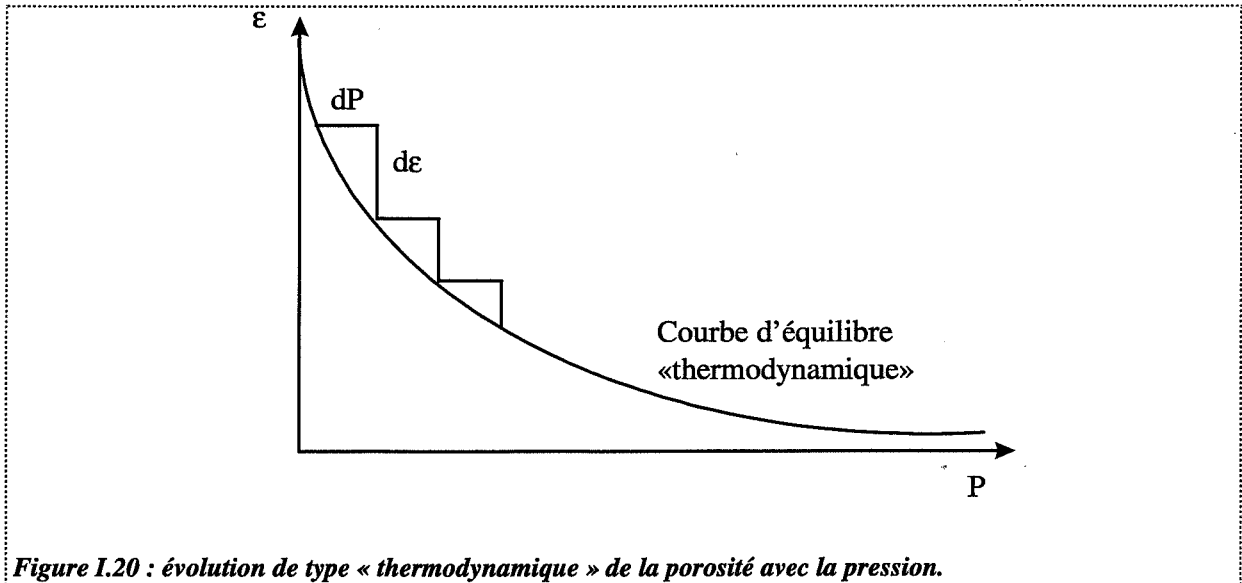
Après avoir rappelé les relations classiques permettant d'interpréter les évolutions des résistances mécaniques en fonction de la porosité, nous avons étendu ou généralisé ces mêmes relations en faisant intervenir des considérations de type cinétique.

Conclusion du chapitre

La plupart des relations de compressibilité ou de cohésion sont exprimées en fonction de la pression appliquée, et sont postulées empiriquement. Nous avons proposé un modèle original qui permet d'obtenir une généralisation de l'équation de Heckel, qui ne serait qu'un cas particulier.

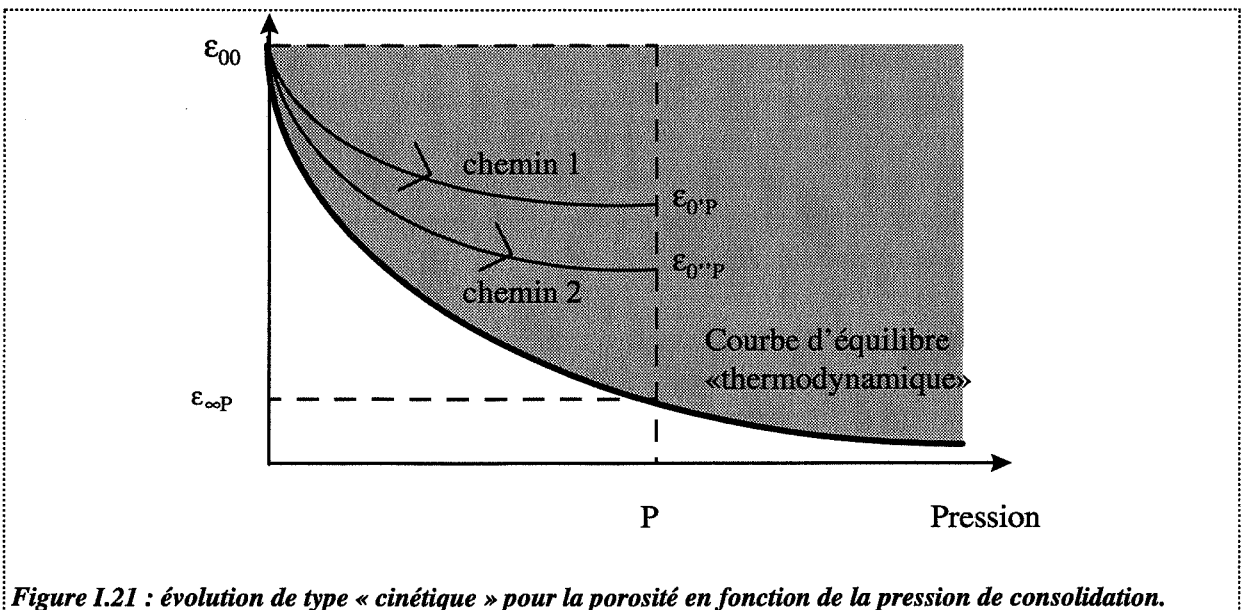
Des modèles plus généraux, faisant intervenir des facteurs cinétiques, ont été développés. L'expression donnée en introduction regroupe toutes les étapes de la compression et souligne l'importance des conditions opératoires. Il est entre autre indispensable de maîtriser la vitesse d'application de la pression ainsi que les données de chacune des étapes décrites. S'il est possible de suivre l'évolution de la porosité sous contrainte, d'autres propriétés (surfaces spécifiques, résistance mécanique) ne peuvent être mesurées que sous état relaxé. Cette durée de relaxation est un paramètre supplémentaire.

La figure I.20 représente l'évolution d'une des trois propriétés considérée : la porosité. Cette évolution est de type « thermodynamique » : à chaque incrément de pression dP , correspond un incrément de porosité $d\varepsilon$, de façon à obtenir la courbe d'équilibre. Cela revient à dire que la vitesse de montée en pression $\frac{dP}{dt}$ est extrêmement lente. C'est cette hypothèse qui nous a permis d'établir un système d'équations (I.25) à (I.28) généralisant la loi de Heckel.



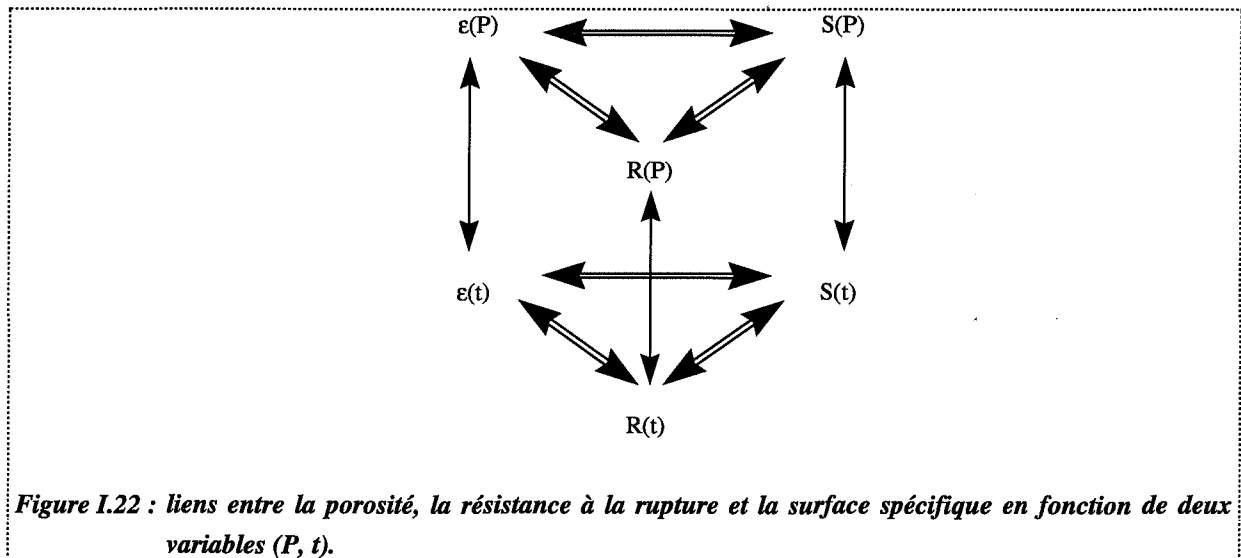
La figure I.21 présente les différents chemins possibles pour arriver à la porosité d'équilibre. En principe, toute la zone grisée est accessible, mais en pratique, seuls quelques chemins (1 ou 2 par exemple) sont obtenus en montant à la pression P avec des vitesses $\frac{dP}{dt}$ différentes, mais très rapides. Des porosités hors équilibres sont mesurées à la pression P (le temps nécessaire pour arriver à $\varepsilon_{0'P}$ ou $\varepsilon_{0''P}$ est différent, d'où le symbole ' ou "). Le passage de $\varepsilon_{0'P}$ ou $\varepsilon_{0''P}$ à $\varepsilon_{\infty P}$ est décrit par l'équation (I.47).

Cette dernière étude a un intérêt industriel important car les cadences élevées de production impliquent de travailler dans la zone grisée, avec des états loin de l'équilibre, d'où la nécessité de connaître avec précision les conditions expérimentales pour arriver à simuler un état qui correspondrait à la pression P .



La figure I.22 symbolise les dépendances des trois propriétés : porosité, résistance mécanique et surface spécifique.

Le système $R(S)$ n'a pas été étudié de façon systématique. Mais l'étude est identique à celle menée pour le système $\varepsilon(S)$, puisqu'il n'est pas possible d'avoir une relation analytique directe entre R et S .



Le chapitre suivant va nous permettre de voir si on peut valider les différents modèles que nous avons vus en faisant des études sur divers produits. L'extrapolation à des vitesses de compaction très élevées serait alors rendue possible, permettant une approche des problèmes industriels liés aux cadences très élevées.

Chapitre II

Etude de cas pour la compressibilité et la cohésion de produits purs

Introduction

Ce chapitre a pour objectif de mettre à l'épreuve les différents modèles développés au Chapitre I et d'effectuer des comparaisons avec les modèles existants. La grande variété des produits pharmaceutiques nous a permis de faire des choix d'excipients et de principes actifs aux propriétés différentes afin de disposer d'une large gamme de comportement.

Nous nous intéressons aux évolutions des propriétés de compressibilité (porosité et surface spécifique) et de cohésion (résistance mécanique) en fonction des paramètres liés au procédé de compression (pression atteinte, vitesse de compression) et de paramètres texturaux tels que la taille de la poudre initiale.

A. Compressibilité des produits purs

Après une description des produits utilisés, une étude expérimentale systématique permettra de décrire les évolutions de porosité et de surface spécifique avec la pression appliquée, l'interprétation de ces résultats étant obtenue grâce aux modèles.

A.1. Présentation et justification des produits utilisés

Parmi les cinq produits « purs » choisis, trois excipients, classiquement utilisés dans la fabrication industrielle des comprimés pharmaceutiques, ont été étudiés. Il s'agit d'un lactose, d'un saccharose et de PVP (polyvinylpyrrolidone). Les deux premiers excipients ont surtout un rôle de diluant du principe actif au sein de formulations complexes tandis que le troisième excipient a un rôle de liant.

Deux principes actifs, à base de kétoprofène, ont également été utilisés. Ces deux espèces se différencient principalement sur des aspects structuraux et texturaux.

A.1.1. Structure chimique et cristallographie (IR, RX, DSC)

Le lactose utilisé est un produit commercialisé par la firme « Meggle » sous le nom de tablettose® (Tab). Il s'agit d'un lactose α -monohydraté de formule brute $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$ (figure II.1) et ayant une masse molaire de 360,31 g. Le point de fusion de ce composé est de l'ordre de 202°C. L'eau présente en quantité importante (5% en masse) est sous forme cristallisée. Notons par ailleurs, que 0,1% en masse d'eau est sous forme adsorbée. Ce produit

est fabriqué en vue du procédé de compression directe et répond parfaitement aux normes européennes de la pharmacopée 1997 (monographie 0187).

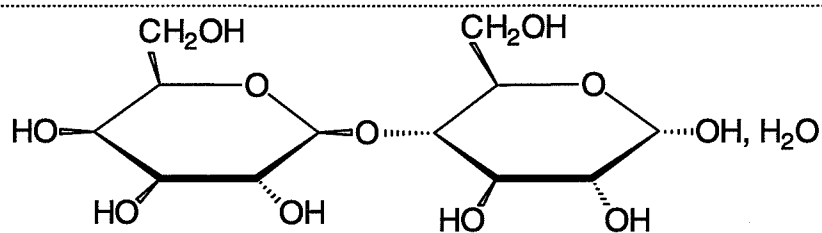


Figure II.1 : forme α du lactose monohydraté ($C_{12}H_{22}O_{11}$, H_2O).

Les résultats des analyses cristallographiques (IR, RX, DSC) sont identiques à ceux de Saint-Raymond [1]. Le diffractogramme obtenu est conforme à celui répertorié dans la fiche 27-1947 du fichier JCPDS. L'analyse en thermogravimétrie couplée à la calorimétrie différentielle montre que la déshydratation du lactose se fait en une heure à 110°C de façon importante pour des pressions de vapeur d'eau comprises entre 667 et 2000 Pa. Sur le plan cinétique, la déshydratation est légèrement ralentie pour de fortes pressions de vapeur d'eau [1]. Au plan thermodynamique, le système lactose-eau est divariant [1].

Le saccharose est un produit commercialisé par la firme « NP Pharm » sous le nom de suglets®. Ce produit est obtenu en enrobant un noyau de sucre (saccharose) par un sirop de sucre (saccharose) et d'amidon de maïs. La formule brute du saccharose est $C_{12}H_{22}O_{11}$ et sa formule développée est donnée sur la figure II.2. Sa masse molaire est de 342,30 g. Le point de fusion de ce composé est de l'ordre de 169-170°C, et il répond aux normes de la pharmacopée 1997 (monographie 0204).

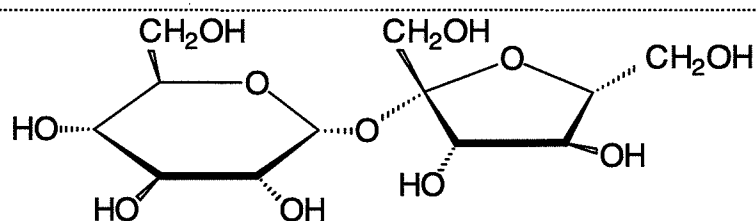


Figure II.2 : formule développée du saccharose.

Le diffractogramme réalisé est conforme à celui répertorié dans la fiche 24-1977 du fichier JCPDS. Quelques différences dans les intensités des pics peuvent s'expliquer par la présence d'orientations préférentielles.

L'analyse thermogravimétrique couplée à la calorimétrie différentielle (figure II.3) indique une perte de masse continue depuis 25°C jusqu'à 180°C de l'ordre de 3%. Un couplage par infrarouge permet d'analyser les gaz de l'expérience : il s'agit majoritairement de vapeur d'eau et de dioxyde de carbone. Dans la courbe calorimétrique, apparaît un pic endothermique très marqué (probablement dû à la fusion de saccharose). Ce pic est situé à une température de 190°C. Le décalage entre cette valeur et le point de fusion théorique est sans doute dû aux

conditions expérimentales et en particulier à la vitesse de montée de la température assez élevée (de 5°C/min), provoquant un déplacement du point de fusion observé.

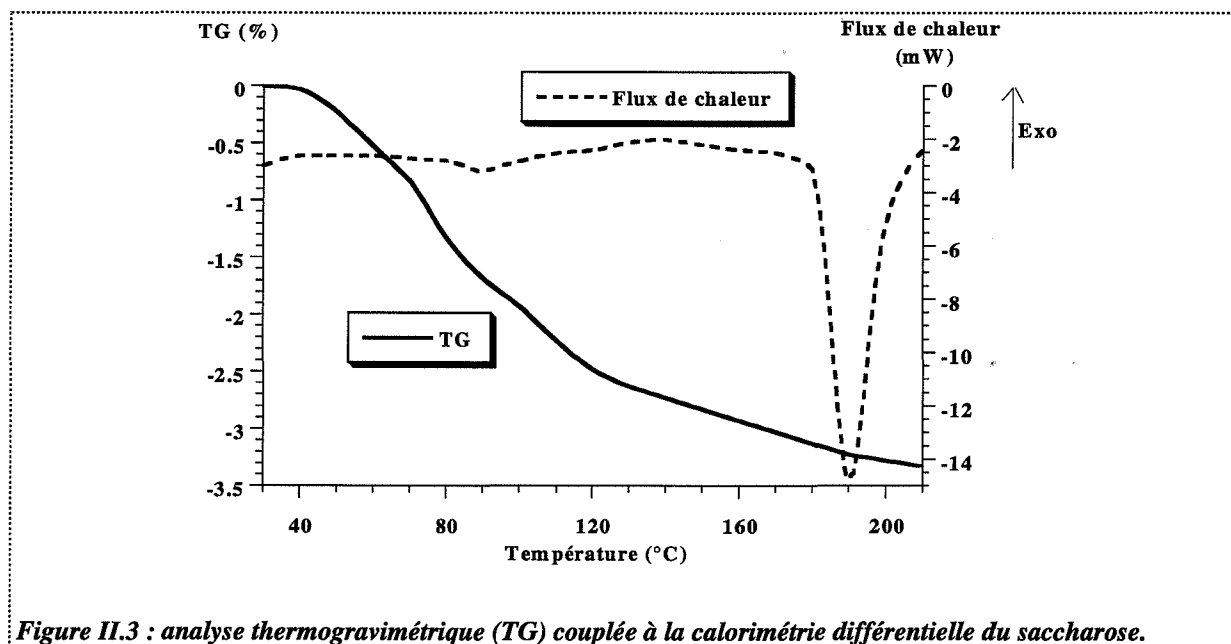


Figure II.3 : analyse thermogravimétrique (TG) couplée à la calorimétrie différentielle du saccharose.

Trois variétés de saccharose se différenciant par leur taille ont été étudiées :

- ☛ 250/355 μm (S1)
- ☛ 425/500 μm (S2)
- ☛ 710/850 μm (S3)

La polyvinylpyrrolidone (PVP) est un produit commercialisé par ISP Technologies INC.

Il s'agit de polymères linéaires de la 1-vinylpyrrolidine-2-one (figure II.4).

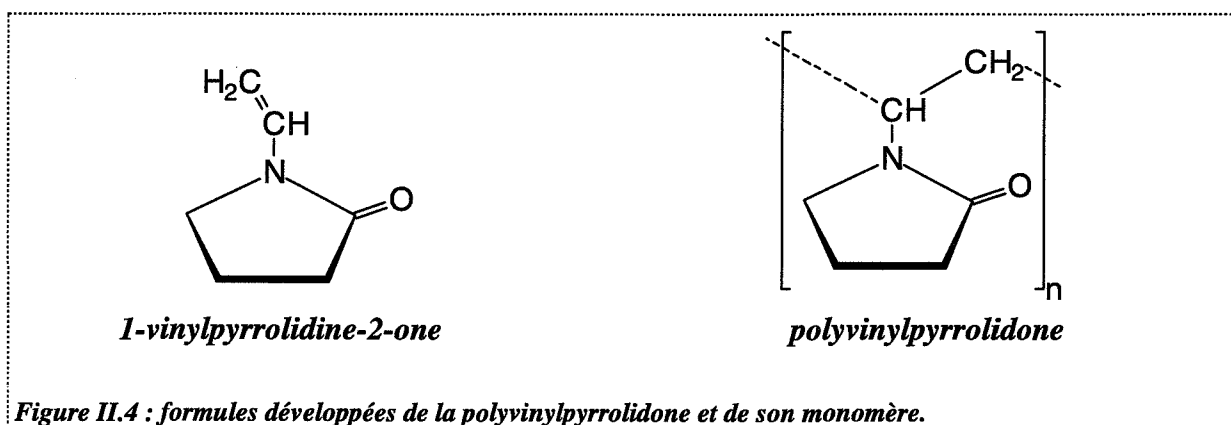


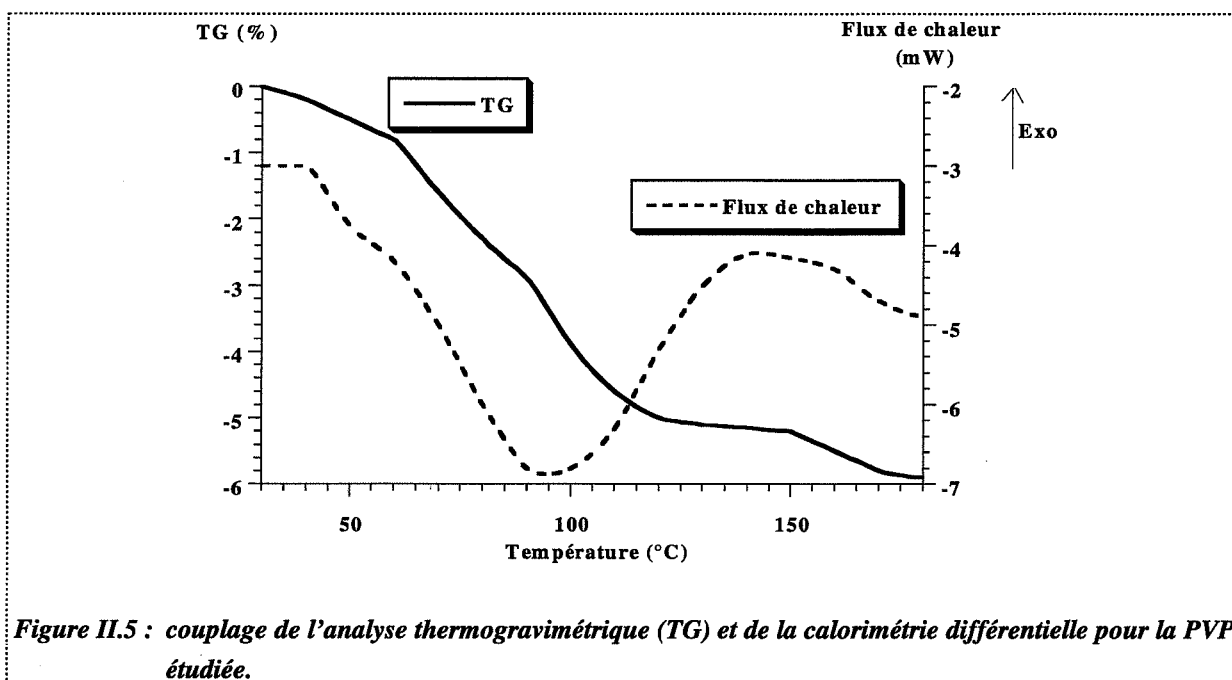
Figure II.4 : formules développées de la polyvinylpyrrolidone et de son monomère.

La masse molaire de la PVP est de $[111, 1]_n$. Les différents types de PVP sont caractérisés par leur viscosité en solution, exprimée par la constante K dont la valeur est comprise entre 10 et 95. La PVP utilisée a pour valeur de la constante K : 25.

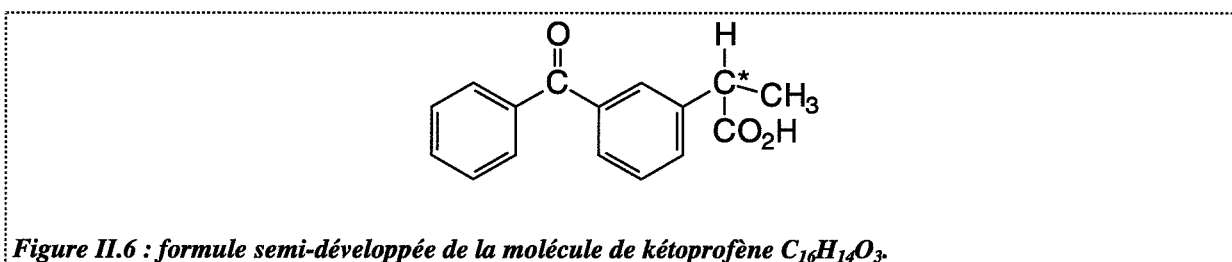
Le diffractogramme réalisé indique que la PVP est sous un état amorphe. Aucune autre information ne peut être obtenue du diffractogramme.

Une analyse thermogravimétrique couplée à la calorimétrie différentielle (figure II.5) est réalisée à la vitesse de montée en température de 5°C/min. Une perte de masse de 5,5% est observée sur la gamme de températures 30°C-120°C. Un couplage avec un spectromètre infrarouge indique que les gaz dégagés sont principalement de la vapeur d'eau associée à du gaz carbonique. La vapeur d'eau est issue de l'eau adsorbée par la PVP, ce produit étant fortement hygroscopique. Nous observons également un large pic endothermique s'étendant sur une gamme de températures allant de 30°C à 135°C.

Il s'agit vraisemblablement de la fusion du polymère qui se déroule dans une zone assez large, correspondant à une dispersion de la masse moléculaire des macromolécules de PVP (ou au départ des molécules d'eau).



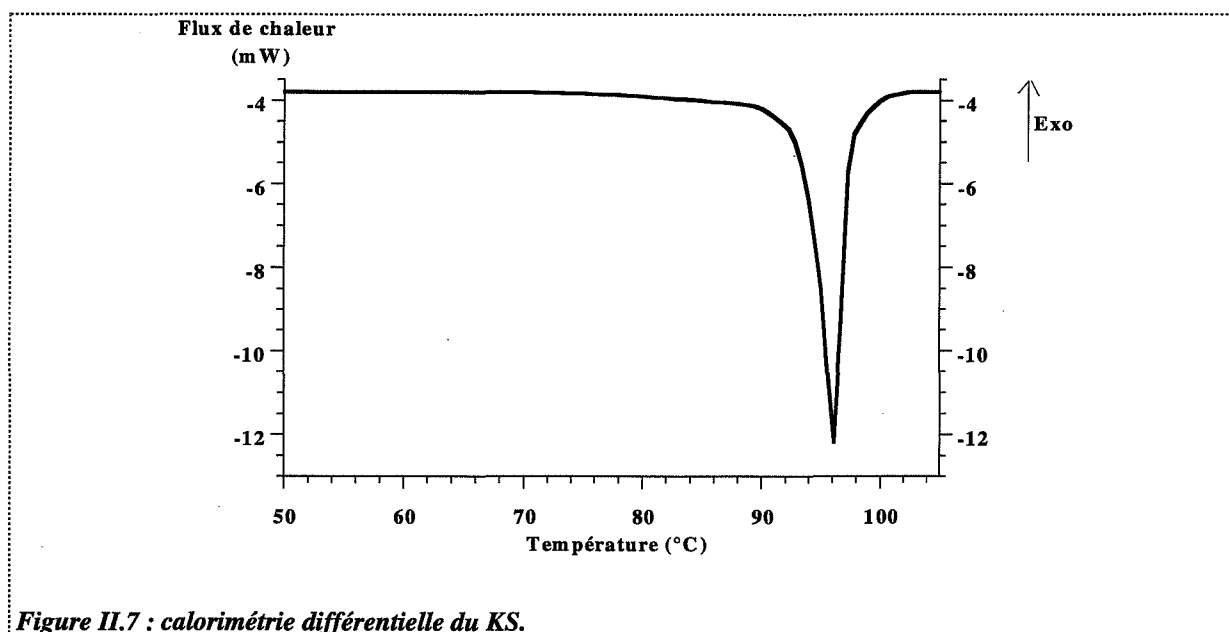
Deux variétés de kétoprofène ont été fournies par Rhône-Poulenc Rorer et étudiées. Le kétoprofène est un principe actif aux propriétés anti-inflammatoires appartenant à la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ce produit aussi dénommé acide (benzoyl-3-phényl)-2-propanoïque présente la formule semi-développée suivante :



Dans les conditions standard, le kétoprofène se présente sous forme d'un racémique, les énantiomères R et S étant dans des proportions équivalentes. Le point de fusion est de 94°C à 97°C.

La première variété fournie est un kétoprofène dit à cristallisation sphérique (KS) qui répond aux normes de la pharmacopée 1997 (monographie 0922). Il est obtenu à partir d'une solution sursaturée dont le solvant est l'éthanol. La cristallisation est accélérée par l'addition de germes de kétoprofène dans la solution et par une diminution très rapide de la température. Cette opération dure moins d'une heure. Ce produit n'est pas synthétisé sur le plan industriel mais fait l'objet d'études en laboratoire. L'objectif recherché est d'obtenir une forme de kétoprofène directement comprimable en modifiant la texture de la poudre initiale (kétoprofène poudre KP).

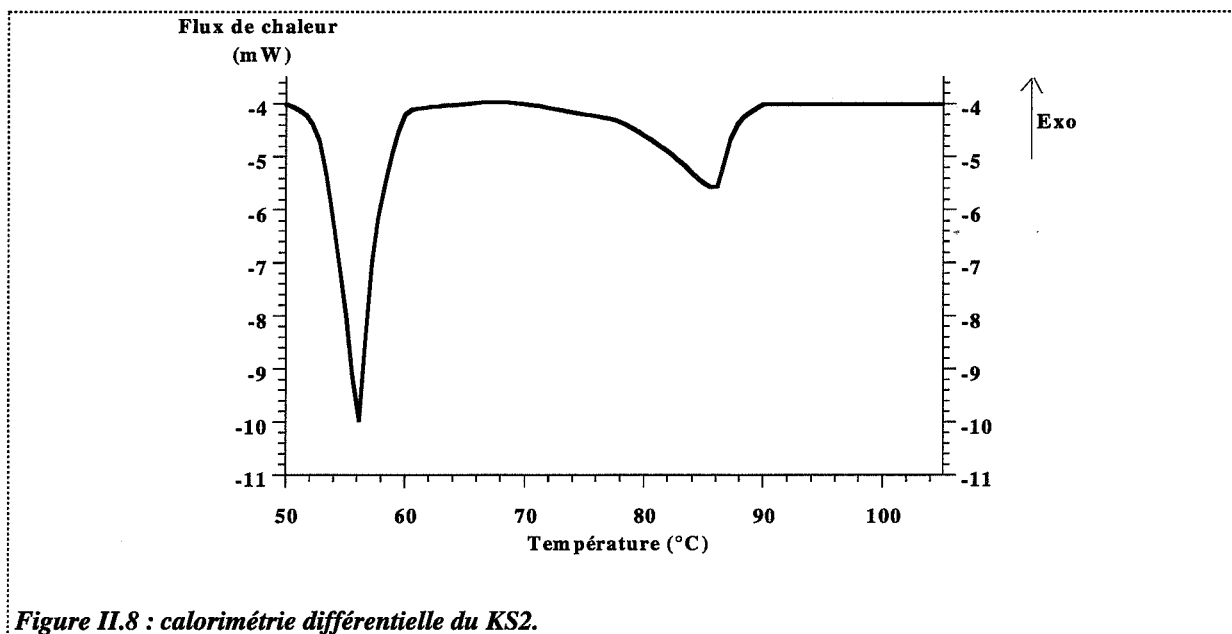
Aucune perte de masse n'est observée en thermogravimétrie. L'analyse calorimétrique différentielle, avec une vitesse de montée en température de 1°C/min, montre l'existence d'un pic endothermique (figure II.7) s'étendant sur une gamme de températures comprises entre 90°C et 100°C et centré à 96°C. Ce pic indique la fusion du kétoprofène. Le diffractogramme et l'analyse en infrarouge correspondent à ceux donnés par Saint-Raymond [1].



La seconde variété fournie est un kétoprofène (KS2) obtenu par procédé prilling. Le kétoprofène ainsi qu'un lubrifiant (acide stéarique) sont portés à leur température de fusion puis mélangés. Le mélange liquide obtenu passe dans une tour dite de « prilling » pour former des sphères qui sont ensuite refroidies. La proportion d'acide stéarique dans le mélange est de l'ordre de 30% en masse.

Le diffractogramme du KS2 ne diffère pas de celui du KS : il n'y a ni raie supplémentaire, ni absence de raie. Par contre, des différences d'intensité entre les raies du KS2 et celles du KS sont notées pour une même valeur d'angle de diffraction 2θ . Les intensités des pics sont fonction des directions selon lesquelles les cristallites se développent préférentiellement. Ces intensités dépendent du procédé utilisé pour synthétiser le composé. La présence d'acide

stéarique dans le KS2 n'influe pas sur le diffractogramme car ce composé est sans doute sous forme amorphe. De même, aucune différence majeure n'est constatée sur les spectrogrammes infrarouges. Le kétoprofène et l'acide stéarique possèdent une fonction identique, la fonction acide, et de plus l'acide stéarique ne possède pas d'autres fonctions caractéristiques. Une seule différence subsiste vers 3000 cm^{-1} pour l'intensité des liaisons C-H.



L'analyse thermogravimétrique indique qu'il n'y a pas de perte de masse. L'analyse en calorimétrie différentielle (figure II.8), avec une vitesse de montée en température de $1^\circ\text{C}/\text{min}$, indique la présence de deux pics endothermiques :

- ☛ l'un centré à 56°C et dont la gamme de températures s'étend de 50°C à 60°C ,
- ☛ l'autre centré à 85°C avec une très large gamme de températures : 70°C - 90°C .

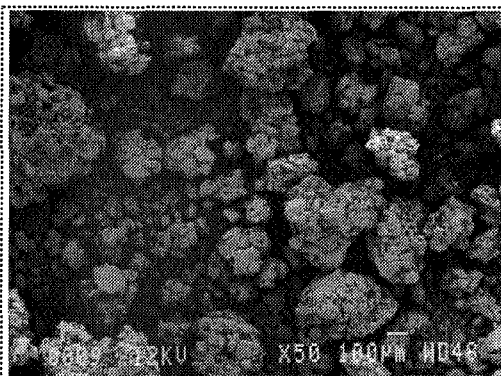
Ceci peut s'interpréter comme suit. Les deux produits forment deux solutions solides. Il est possible d'attribuer un pic à chaque solution solide. Le premier pic à 56°C est représentatif de l'acide stéarique contenant un peu de kétoprofène et le second pic représente le kétoprofène ayant dissout un peu d'acide stéarique.

A.1.2. Analyse texturale (MEB, tamisage, granulométrie laser)

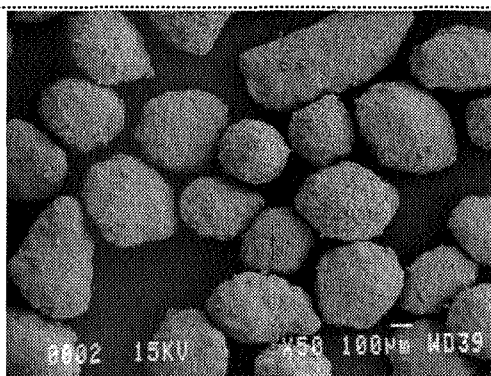
La texture d'une poudre peut être étudiée à l'aide de plusieurs techniques. Nous en retenons trois : l'observation au microscope électronique à balayage, le tamisage et l'analyse par granulométrie laser. L'utilisation de ces moyens permet de mieux cerner les caractéristiques morphologiques des poudres.

Les poudres observées au microscope à balayage JEOL JSM 840 sont préalablement métallisées à l'or fin.

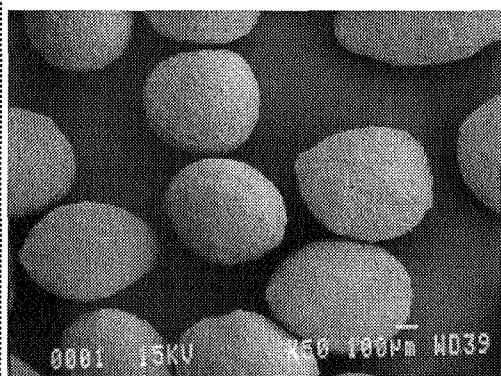
Les micrographies sont données figure II.9.



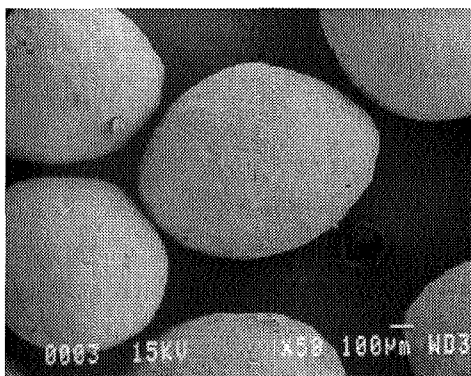
a.



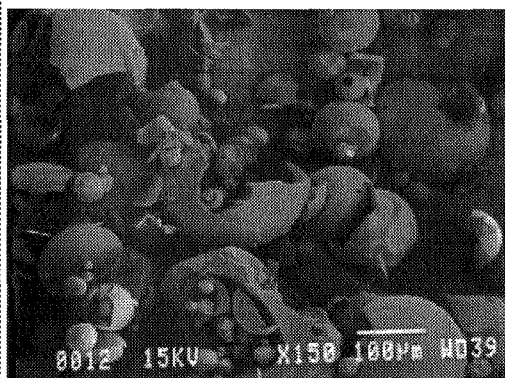
b.



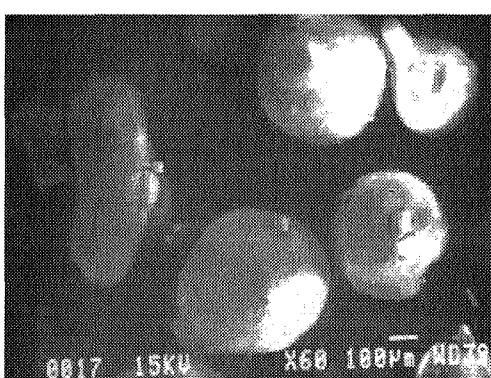
c.



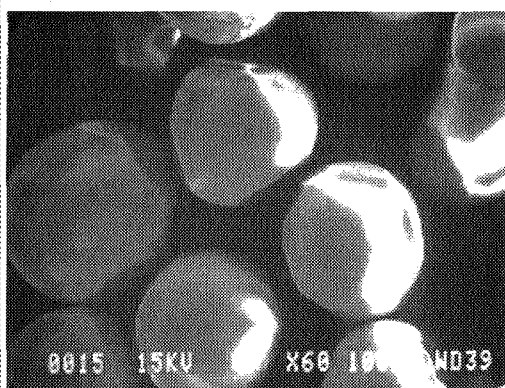
d.



e.



f.



g.

Figure II.9 : observation par microscopie électronique à balayage des poudres de lactose Tab (a), de saccharose S1 (b), S2 (c) et S3 (d), de polyvinylpyrrolidone PVP (e), de kétoprofène sphérique KS (f), et de KS2 (g).

Tous ces produits présentent des textures différentes.

Ainsi, le tablettose est constitué d'agrégats de particules de 30 à 40 μm de diamètre. Les grains présentent une dispersion en taille assez importante de 20 à 500 μm . L'étude de la répartition en taille sera approfondie par d'autres techniques.

Les saccharoses S1, S2 et S3 sont globalement sphériques et assez lisses. Chaque variété a été obtenue industriellement par tamisage. Des grains de taille intermédiaire ont été obtenus par érosion dans une solution d'eau/éthanol. Le saccharose est fortement soluble dans l'eau, tandis qu'il est insoluble dans l'éthanol. Le mélange eau/éthanol réalisé permet de dissoudre les grains de saccharose plus lentement que si l'eau était seule. Puis après tamisage, plusieurs fractions sont obtenues ; les grains restent sphériques avec des états de surface identiques à S1, S2 et S3 :

- ☛ 560-630 μm
- ☛ 140-200 μm

- ☛ 80-140 μm
- ☛ 50-80 μm

La PVP se présente sous forme de grains sphériques lisses creux, le plus souvent brisés et de taille relativement dispersée de 10 à 150 μm . Sur ce produit, une analyse granulométrique par tamisage semble difficile à réaliser car les grains sont petits.

Le KS est constitué de grains lisses parfaitement sphériques mais de taille dispersée de 50 à 500 μm .

Le KS2 est constitué de grains lisses parfaitement sphériques et monodisperses de diamètre 500 μm environ.

Deux études granulométriques ont été réalisées par tamisage, une pour le Tab, la seconde pour le KS. Dans chacun des cas, 10 grammes de poudre sont tamisés sur une pile de six tamis. Pour chaque poudre, la fraction massique de passant est représentée en fonction de la fraction granulaire.

L'analyse granulométrique du Tab (figure II.10) confirme la forte hétérogénéité en taille conformément aux observations en microscopie à balayage électronique. Plus de 60% en masse de la poudre a un diamètre inférieur à 200 μm . Cette forte proportion semble due à la désagrégation de gros grains en grains de taille plus petite. Il convient donc de se méfier de ce type d'analyse dans le cas de produit constitué d'agrégats fragiles tel que le Tab.

L'analyse granulométrique par tamisage du KS (figure II.11) confirme la forte dispersion observée en microscopie à balayage électronique. La répartition en taille est centrée sur 300 μm environ et près de 65% en masse de la poudre a un diamètre compris entre 125 et 400 μm . Pour ce produit, l'opération de tamisage n'introduit pas d'artefact lié à la fracture de gros grains de kétoprofène.

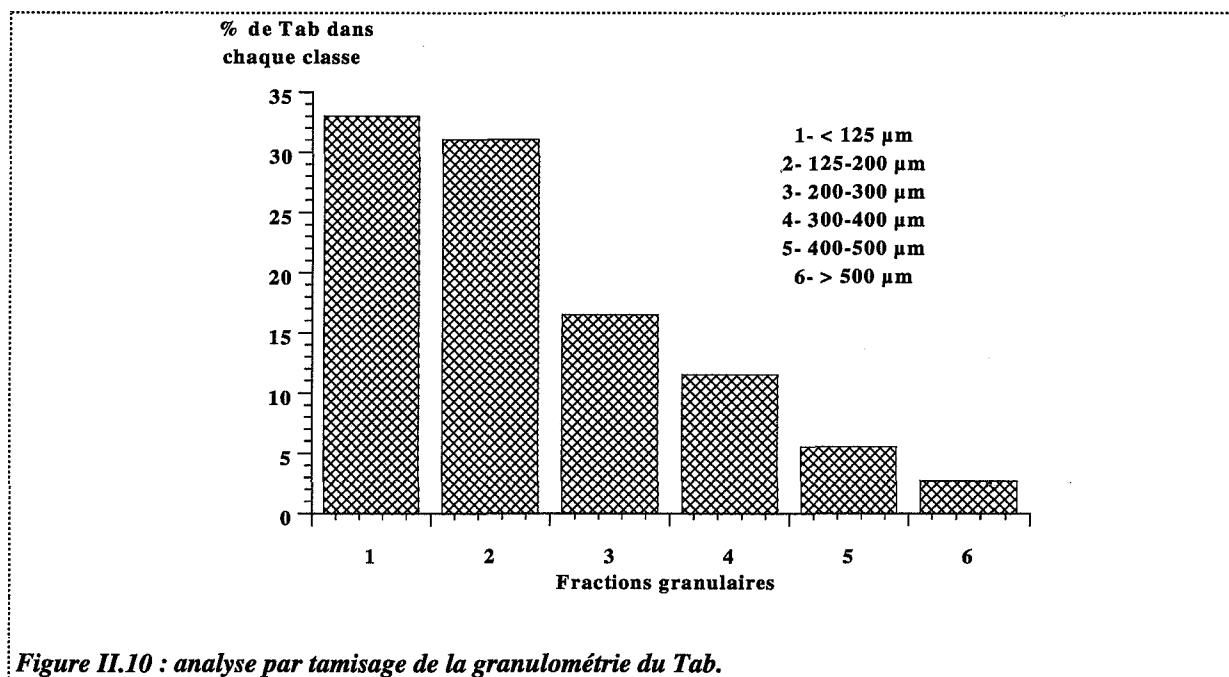


Figure II.10 : analyse par tamisage de la granulométrie du Tab.

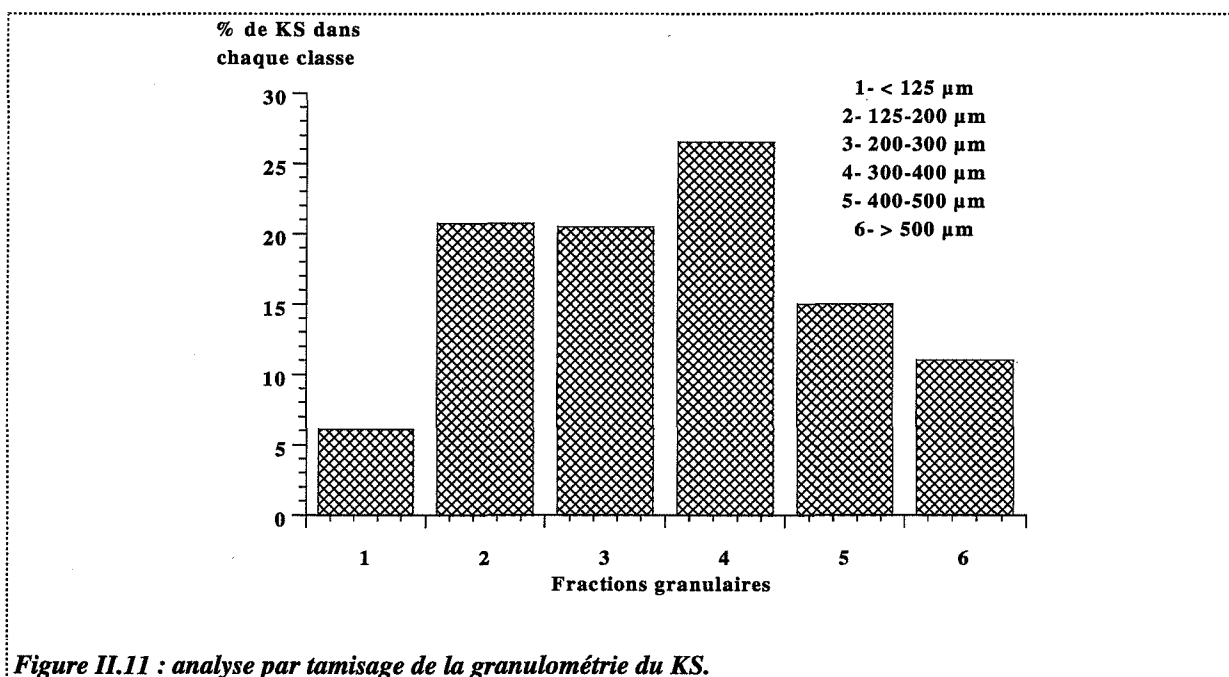


Figure II.11 : analyse par tamisage de la granulométrie du KS.

Les analyses par granulométrie laser ont été réalisées sur un granulomètre LS 130 de Coulter permettant de mesurer des tailles de particules comprises entre 0,1 µm et 900 µm. Nos poudres (Tab, KS et PVP) sont constituées de grains de taille supérieure à 5 µm, permettant ainsi le traitement de distributions granulométriques à partir du modèle optique de Fraunhofer sans application de la correction de Mie.

Pour réaliser la mesure, une petite quantité de poudre (la masse de poudre est fonction du produit étudié) est dispersée dans un fluide à l'aide d'une agitation par un barreau magnétique. Le milieu de dispersion dépend de la poudre. Il ne doit pas permettre la solubilisation de la poudre mais doit mouiller suffisamment le solide pour détacher les fines des grosses particules.

Le choix du dispersant, après différents essais, est donné pour chaque poudre (tableau II.1).

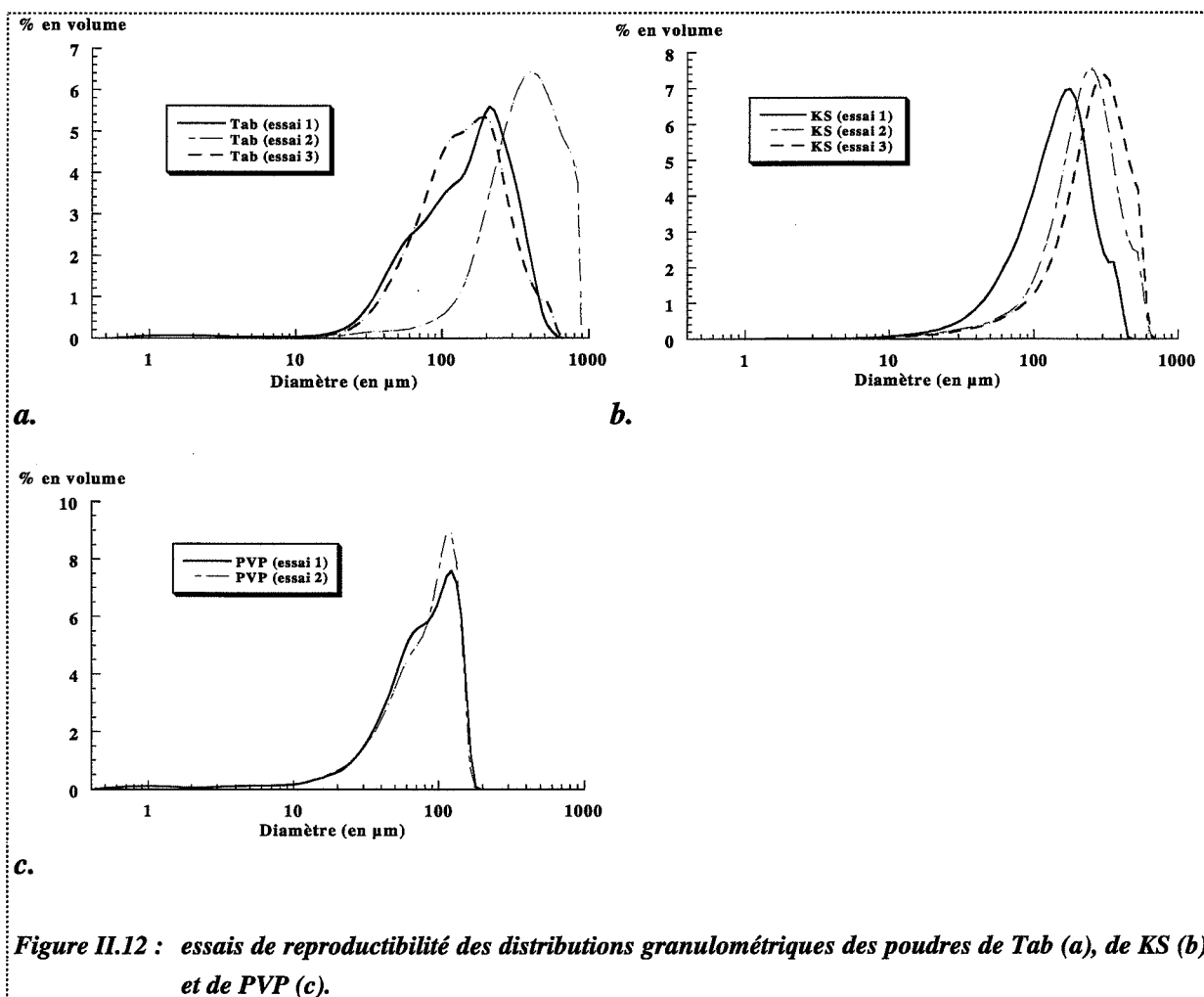
Poudre	Tab	KS	PVP
Dispersant	heptan-1-ol	n-hexane	éther diéthylique

Tableau II.1 : choix des dispersants.

Les trois poudres présentent des distributions granulométriques monomodales avec d'assez faibles quantités de fines particules inférieures à 10 μm .

Des essais de reproductibilité, liée à l'échantillonnage, ont été réalisés pour les trois poudres (figure II.12). Pour le Tab comme pour le KS, une très forte hétérogénéité est observée selon l'essai. L'échantillonnage pour chacun de ces produits est assez délicat. Trois échantillons du même lot donnent des résultats différents. Les plages de diamètre de grain sont assez larges :

- ☛ de 10 μm à 900 μm pour le Tab
- ☛ de 10 μm à 650 μm pour le KS



En revanche, les deux essais réalisés pour la PVP soulignent qu'il n'y a pas pour ce produit de réels problèmes d'échantillonnage. La répartition en taille est cependant large : de 10 μm à environ 200 μm .

Notons que l'essai 1 pour le Tab et l'essai 2 pour le KS sont assez proches de la répartition granulométrique déterminée par tamisage. Nous nous baserons sur ces courbes pour obtenir un diamètre moyen.

Une seconde difficulté de cette méthode d'analyse granulométrique est l'évolution de la répartition granulométrique dans le temps, que nous donnons pour le Tab et le KS (figure II.13).

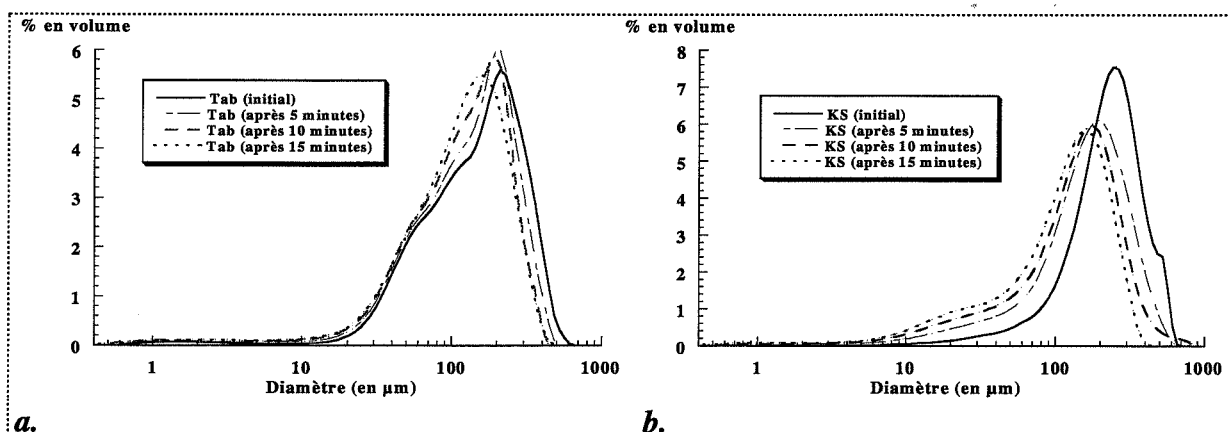


Figure II.13 : évolution dans le temps de distributions granulométriques des poudres de Tab (a) et KS (b).

La distribution se décale vers les petites tailles, surtout pour le KS. Ce phénomène est vraisemblablement dû à l'agitation magnétique et aux chocs de grains sur les parois qui brisent les agrégats fragiles. On retiendra les mesures obtenues immédiatement.

Le tableau II.2 récapitule pour chaque produit étudié sa gamme de taille en diamètre et le diamètre moyen de la poudre.

Produit	Tab	KS	PVP	KS2	S1	S2	S3
Gamme de taille (μm)	10-900	10-650	10-200	480-520	250-355	425-500	710-850
Diamètre moyen (μm)	250	230	85	500	300	465	770

Tableau II.2 : gamme de taille et diamètre moyen pour chaque produit.

A.2. Méthode de mesure et mode opératoire

A.2.1. Compaction

Les comprimés sont réalisés à masse constante. La littérature signale des travaux effectués à volume vrai constant [2, 3] et d'autres à masse constante [4, 5]. Les deux modes expérimentaux présentent des avantages et des inconvénients. A volume constant, les effets de friction sont identiques. En effet, la pression de consolidation est en partie utilisée pour surmonter les forces de frictions poudre/matrice dont les modules sont proportionnels à l'épaisseur de l'échantillon [6]. En revanche, pour des échantillons de même masse, les conditions de compaction ne sont pas identiques. Notre choix s'est porté vers la réalisation de comprimés à masse constante pour des raisons pratiques de reproductibilité.

D'autre part, nous avons vérifié sur des comprimés de tablettose et de saccharose que le paramètre de masse n'avait ni d'influence sur la porosité, ni sur la résistance mécanique (tableau II.3). Ces comprimés ont été réalisés avec lubrification externe, à 198 MPa, et les conditions de mesure des propriétés physiques seront précisées par la suite (Chapitre II, § A.1.2.2. et § B.1.).

Masse du comprimé (g)	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40
Porosité (%)	8,77	9,14	8,99	8,75	8,89
Ecart sur 2 valeurs (%)	0,32	0,21	0,10	0,23	0,08
Résistance (MPa)	1,91	2,17	2,08	2,13	2,03
Ecart sur 2 valeurs (MPa)	0,02	0,04	0,03	0,10	0,25

a)

Masse du comprimé (g)	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40
Porosité (%)	6,29	6,24	6,39	5,47	5,29
Ecart sur 2 valeurs (%)	0,25	0,67	0,22	0,42	0,06
Résistance (MPa)	3,29	3,31	3,02	3,56	3,20
Ecart sur 2 valeurs (MPa)	0,09	0,24	0,07	0,04	0,16

b)

Tableau II.3 : influence de la masse de comprimés de Tab (a) et de saccharose S2 (b) sur la porosité et la résistance mécanique.

Les comprimés sont réalisés à masse constante sans addition de lubrifiant en interne, dans la formulation du comprimé. En revanche, une lubrification externe, de la matrice, a été réalisée

en pulvérisant une solution d'éthanol comprenant du stéarate de magnésium en suspension à la concentration de 5 g/L. Certaines expériences ont été réalisées sans lubrification externe (nous le préciserons systématiquement).

Une masse de 0,25 g environ est introduite dans une matrice cylindrique (diamètre 10 mm). La hauteur de chute de la poudre est d'environ 7 cm. Le poinçon supérieur comprime la poudre jusqu'à la pression souhaitée. La montée en pression est réalisée par deux types de presses :

- ☛ une presse hydraulique uniaxiale « Quiri » actionnée manuellement à une vitesse sensiblement constante de l'ordre de 1 mm.s^{-1} . La pression est lue sur un manomètre « Benoit ». La plupart des expériences sont réalisées avec cette presse ;
- ☛ une presse Lloyd Instruments 6000 R pilotée par un micro-ordinateur.

Les expériences effectuées au laboratoire de Galénique de Limoges, étudiant les influences de la vitesse et toutes les études sous contrainte (en particulier les cycles de compressibilité), ont été réalisées sur cette presse sans lubrification de la matrice. Lorsque la vitesse de montée en pression n'est pas précisée, les expériences ont été réalisées avec une vitesse de $0,0167 \text{ mm.s}^{-1}$.

Pour les deux presses, lorsque la pression souhaitée est atteinte, celle-ci est maintenue pendant une durée déterminée (comprise entre 0 et 1400 s) puis la descente en pression est ensuite quasi-instantanée. Le comprimé est alors démoulé.

A.2.2. Mesure de la porosité

La porosité relaxée, ε , est mesurée dans les conditions du laboratoire (22°C , $1,0 \cdot 10^5 \text{ Pa}$, humidité relative $< 50\%$) 24 heures après éjection de la matrice afin de se situer après la relaxation. Elle est calculée par la relation :

$$\varepsilon = 1 - \frac{\rho_b}{\rho_p} \quad (\text{II.1})$$

où : ρ_p est la masse volumique particulaire du solide (constituant la poudre ou le comprimé)
 ρ_b est la masse volumique apparente du comprimé (conditions normales).

Si ρ_{bn} est la masse volumique sous pression, la relation correspondante donnant la porosité, n , mesurée sous la pression P appliquée est calculée par :

$$n = 1 - \frac{\rho_{bn}}{\rho_p} \quad (\text{II.2})$$

La masse volumique apparente du comprimé est obtenue par la mesure directe de la masse et du volume de l'échantillon. Ce volume est obtenu en mesurant la hauteur du compact par un

micromètre (sous pression ambiante) ou par un capteur de mesure sous pression. L'erreur de mesure à pression ambiante ne dépasse pas $1/100^{\text{ème}}$ de millimètre soit 10 μm .

La masse volumique particulaire ρ_p (« vraie ») est déterminée par mesure de la masse d'un échantillon de poudre et par mesure de son volume par pycnométrie à l'hélium avec le pycnomètre « Micromeritics Accu 1330 ». Les mesures sont réalisées dix fois sur des échantillons de poudres de deux à trois grammes. Le volume solide mesuré inclut en fait le volume poreux correspondant à une porosité fermée, si elle existe. Sinon cette mesure représente exactement le volume réel du solide. La détermination de la masse volumique particulaire est primordiale pour l'obtention de valeurs de porosité correcte. Nous expliquons dans la suite, pour chaque produit, quelle démarche a été suivie pour la détermination de la masse volumique.

Pour les produits dont les caractéristiques cristallographiques sont connues (Tab, saccharose), il est possible de connaître le volume d'une cellule élémentaire et d'en déduire la masse volumique correspondante connaissant le nombre de molécules par maille. Dans chacun des cas, une maille élémentaire comprend deux molécules et son volume est respectivement de $0,78 \text{ nm}^3$ pour le lactose α -monohydraté et de $0,70 \text{ nm}^3$ pour le saccharose, ce qui correspond à des masses volumiques de 1535 kg.m^{-3} (Tab) et de 1588 kg.m^{-3} (S). Les masses volumiques mesurées par pycnométrie sont de 1542 kg.m^{-3} pour le lactose α -monohydraté et de 1577 kg.m^{-3} pour le saccharose. La forte proximité des valeurs prises deux à deux (calculées et mesurées) souligne que les deux produits ne présentent pas de porosité fermée. Nous utiliserons la masse volumique mesurée pour les calculs de porosité.

Le kétoprofène fourni existe sous deux formes : l'une en poudre notée KP, l'autre sphérique notée KS. Nous avons constaté qu'il existe une différence de masse volumique entre ces deux variétés de l'ordre de 4,5% (1280 kg.m^{-3} pour le KP et 1225 kg.m^{-3} pour le KS). Après que le KS ait subi un broyage de 60 secondes, sa masse volumique a été mesurée de nouveau. La nouvelle valeur obtenue est proche de celle du KP. Il est donc probable que la différence de masse volumique entre le KP et le KS provient du fait que ce dernier contient une porosité fermée très faible, mais non nulle. Par la suite, nous considérerons que le comportement du KS est équivalent à celui d'un produit pur ayant une masse volumique égale à 1280 kg.m^{-3} et une porosité interne nulle.

De même, le composé KS2 présente après broyage (60 secondes) une masse volumique supérieure (1121 kg.m^{-3}) à celle avant broyage (1090 kg.m^{-3}) indiquant encore la présence d'une porosité fermée. Ce produit résultant de l'addition de deux corps purs (acide stéarique-kétoprofène), il est possible de calculer la masse volumique théorique du mélange lorsque sa composition et la loi de mélange (additivité simple dans ce cas) sont connues. Par calcul, une masse volumique de 1150 kg.m^{-3} est obtenue. Par la suite, nous adopterons cette valeur pour la masse volumique du KS2, binaire que nous considérerons par ailleurs comme une seule entité physique, et non comme un mélange de deux produits, les grains étant de type monolithique, et le mélange très intime à l'échelle microscopique.

La polyvinylpyrrolidone présente une masse volumique de 1233 kg.m^{-3} , mesurée par la méthode pycnométrique.

Le tableau II.4 résume les différentes valeurs de masses volumiques considérées pour les différents produits.

Produit	Tab	saccharose	PVP	KS	KS2
Masse volumique (kg.m ⁻³)	1542	1577	1233	1280	1150

Tableau II.4 : masses volumiques des différents produits.

Notons qu'il est également possible de déterminer la porosité d'échantillon par porosimétrie d'intrusion par le mercure. Cette méthode, bien que très utilisée présente de multiples inconvénients :

- ☛ durée de la mesure importante (1 heure environ),
- ☛ faible précision de la mesure due aux conditions expérimentales (la masse d'échantillon minimale, de l'ordre de 1 g, nécessite plusieurs comprimés de 250 mg),
- ☛ analyse destructive.

Cependant, cette méthode permet de mesurer des diamètres équivalents de pores et de déterminer une distribution équivalente de pores au sein du compact.

La méthode par mesure directe présente de nombreux avantages par rapport à la méthode précédente :

- ☛ rapidité d'exécution,
- ☛ applicable sur des échantillons de petites tailles (1 comprimé),
- ☛ bonne reproductibilité,
- ☛ non destructive.

Soulignons enfin que ces deux méthodes utilisées conjointement peuvent apporter des informations complémentaires car les mesures ne portent pas exactement sur les mêmes grandeurs. Par exemple, la porosité fermée ne sera pas mesurée par porosimétrie d'intrusion par le mercure, tandis que par la méthode directe donnant la porosité globale, nous y aurons accès par différence de la masse volumique mesurée par la méthode directe et de celle mesurée par porosimétrie au mercure.

A.2.3. Mesure de la surface spécifique

La « surface spécifique » est définie comme l'aire de la surface du matériau offerte aux molécules d'un gaz. Expérimentalement, elle est obtenue à partir de la détermination du volume gazeux nécessaire pour former une monocouche de gaz adsorbé à la surface du solide à la température de l'azote liquide (77 K).

Ce volume est déterminé en appliquant l'équation de Brunauer, Emmett et Teller aux isothermes d'adsorption de gaz dans la gamme de pressions relatives comprises entre 0,05 et 0,33.

En raison de faibles valeurs de surface spécifique de nos produits ($< 1 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$), l'adsorbat choisi est le krypton dont les atomes ont un maître-couple égal à $0,195 \text{ nm}^2$. L'adsorption est réalisée à l'aide d'un appareil ASAP 2010 de Micromeritics après dégazage des échantillons 1 heure à 40°C . La pression finale dépend du produit dégazé. Les conditions expérimentales du dégazage ont une forte influence sur les valeurs de surface spécifique obtenues comme le souligne Antila et coll. [7]. Les valeurs de température et de durée correspondent à des conditions optimales pour la plupart de nos produits : pression de dégazage finale minimale, non dégradation des produits.

Les mesures sont effectuées sur des masses de poudre de 0,5 g environ ou 0,5 g d'échantillon compacté (soit deux comprimés de 250 mg).

Des mesures de reproductibilité ont montré que l'erreur relative ne dépasse jamais 5%.

A.3. Résultats expérimentaux concernant la porosité et la surface spécifique des produits purs et interprétation

Pour chacune des propriétés étudiées, les aspects thermodynamiques et cinétiques seront considérés.

A.3.1. Etude de type « thermodynamique »

A.3.1.1. Interprétation de l'évolution de porosité par l'approche quasi-chimique pour des états contraints ou relaxés

Dans ce paragraphe, nous donnons les valeurs expérimentales obtenues et les interprétations correspondantes par des modèles que nous avons développés. Des comparaisons avec des modèles antérieurs sont également fournies.

A.3.1.1.1. Importance du choix de ε_0

ε_0 , la porosité initiale d'une poudre est nécessaire dans une modélisation, mais sa détermination est cependant fort délicate.

Cette propriété physique dépend essentiellement de l'arrangement des grains au sein de la poudre, et du tassement, naturel ou provoqué par l'utilisateur au cours du chargement de la poudre dans la matrice.

Dans les empilements modèle monodisperses, les porosités sont respectivement de 0,48 et 0,26 pour des systèmes cubique simple et hexagonal compact. Les poudres, bien entendu, ne respectent pas des empilements réguliers et de plus présentent une forte dispersité de taille. Un empilement aléatoire dense de sphères monodisperses présente une porosité de $0,38 \pm 0,01$.

Le tassement consécutif à l'application d'une pression sur le poinçon supérieur de la matrice peut également conduire à une porosité sous faible contrainte (n_0) différente de la porosité mesurée sous pression atmosphérique (ε_0) (tableau II.5). La valeur n_0 est mesurée sous une force de 50 N correspondant dans ce cas à une contrainte de 0,6 MPa.

Produits	Tab	KS
ε_0	0,56	0,59
n_0	0,55	0,58

Tableau II.5 : comparaison de mesure de porosité initiale selon deux méthodes.

Il est également possible de considérer ε_0 dans les modèles comme un paramètre supplémentaire, ou au contraire de choisir arbitrairement une valeur de ε_0 qui sera gardée fixe dans les modèles.

A.3.1.1.2. Classement des aptitudes à la compressibilité

Nous traitons dans ce paragraphe les évolutions de porosité en fonction de la pression de consolidation grâce au modèle quasi-chimique développé, généralisation de la loi de Heckel. L'équation (I.27) est appliquée pour des évolutions des porosités relaxées. Différents cas seront considérés afin de pouvoir comparer les différents produits :

- les courbes 1 (figure II.14 pour S1 et Annexe II.1, pour les autres produits) résultent de l'optimisation des paramètres a et K_r avec pour valeur ε_0 , la valeur obtenue expérimentalement. Ce cas permet d'ajuster correctement les valeurs expérimentales, mais ne permet pas d'établir de comparaisons entre différents produits car les paramètres sont liés ;
- pour pallier cet inconvénient, il convient de fixer un des deux paramètres (dans notre cas, a sera fixé constant et égal à 2) puis d'interpréter le second paramètre (courbe 2, figure II.14 et Annexe II.1). La valeur de a prise égale à 2 résulte d'une valeur moyenne des différents a optimums de nos produits (tableau II.6). Pour cet ajustement, qui reste correct vis-à-vis des données expérimentales, la valeur de ε_0 considérée dans le modèle est la valeur obtenue expérimentalement ;
- enfin, les courbes 3 (figure II.14 et Annexe II.1) représentent des ajustements en fixant arbitrairement a égal à 2 et ε_0 égal à 0,4 pour tous les produits. Ceci nous permettra de connaître l'influence de ce dernier paramètre sur les valeurs de K_r obtenues.

Les valeurs des paramètres a et K_r optimales sont données dans le tableau II.6, celles du paramètre K_r pour $a = 2$ sont données dans le tableau II.7 et celles du paramètre K_r pour $a = 2$ et $\varepsilon_0 = 0,4$ sont données tableau II.8.

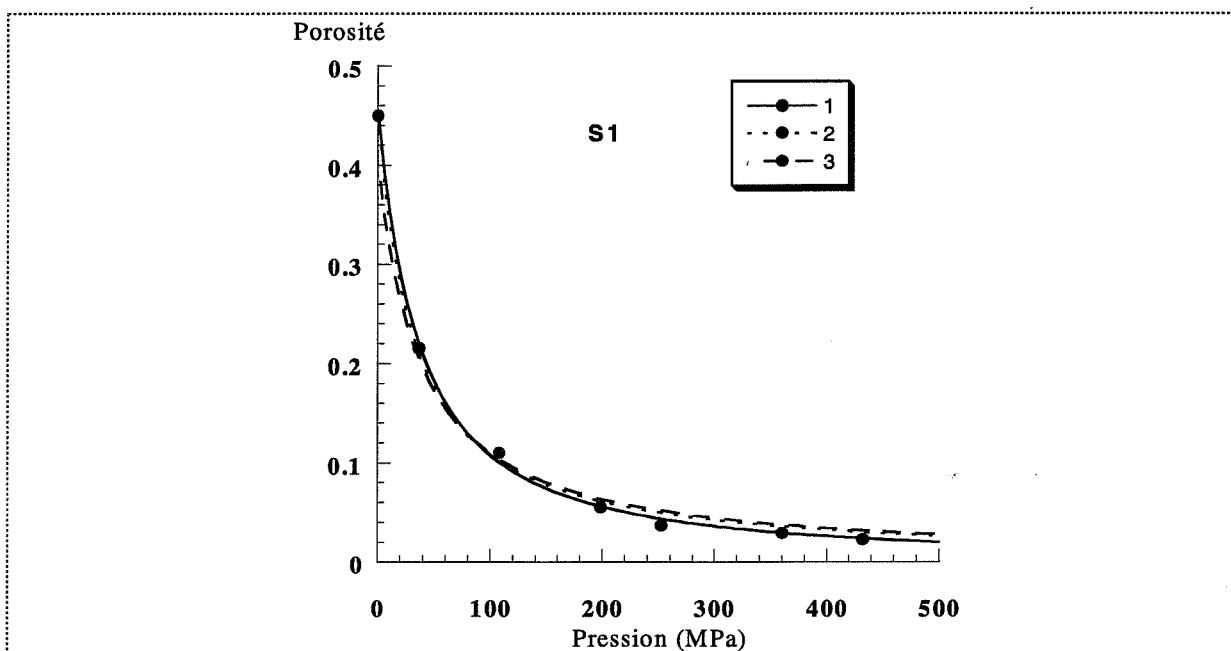


Figure II.14 : ajustements aux points expérimentaux pour S1, courbe 1 (K_r et a optimums), courbe 2 (K_r optimum pour $a = 2$ et ε_0 expérimental), courbe 3 (K_r optimum pour $a = 2$ et $\varepsilon_0 = 0,4$).

Produits	S1	S2	S3	Tab	KS	KS2	PVP
K_r (MPa ⁻¹)	0,050	0,053	0,055	0,101	0,055	0,493	0,034
a	1,79	1,78	1,79	2,26	1,64	2,04	1,73

Tableau II.6 : valeurs optimales des paramètres a et K_r pour différents produits.

Produits	S1	S2	S3	Tab	KS	KS2	PVP
K_r (MPa ⁻¹)	0,071	0,075	0,078	0,071	0,090	0,463	0,047

Tableau II.7 : valeurs de K_r optimales pour $a = 2$ et ε_0 expérimentales.

Produits	S1	S2	S3	Tab	KS	KS2	PVP
K_r (MPa ⁻¹)	0,066	0,069	0,071	0,057	0,076	0,450	0,036

Tableau II.8 : valeurs de K_r optimales pour $a = 2$ et $\varepsilon_0 = 0,4$.

☛ Discussion :

Une double optimisation des deux paramètres (a et K_r) ne permet pas de comparer les produits purs. Seuls les différents saccharoses présentent le même comportement avec la pression.

Un classement des produits est obtenu en comparant les valeurs de K_r :

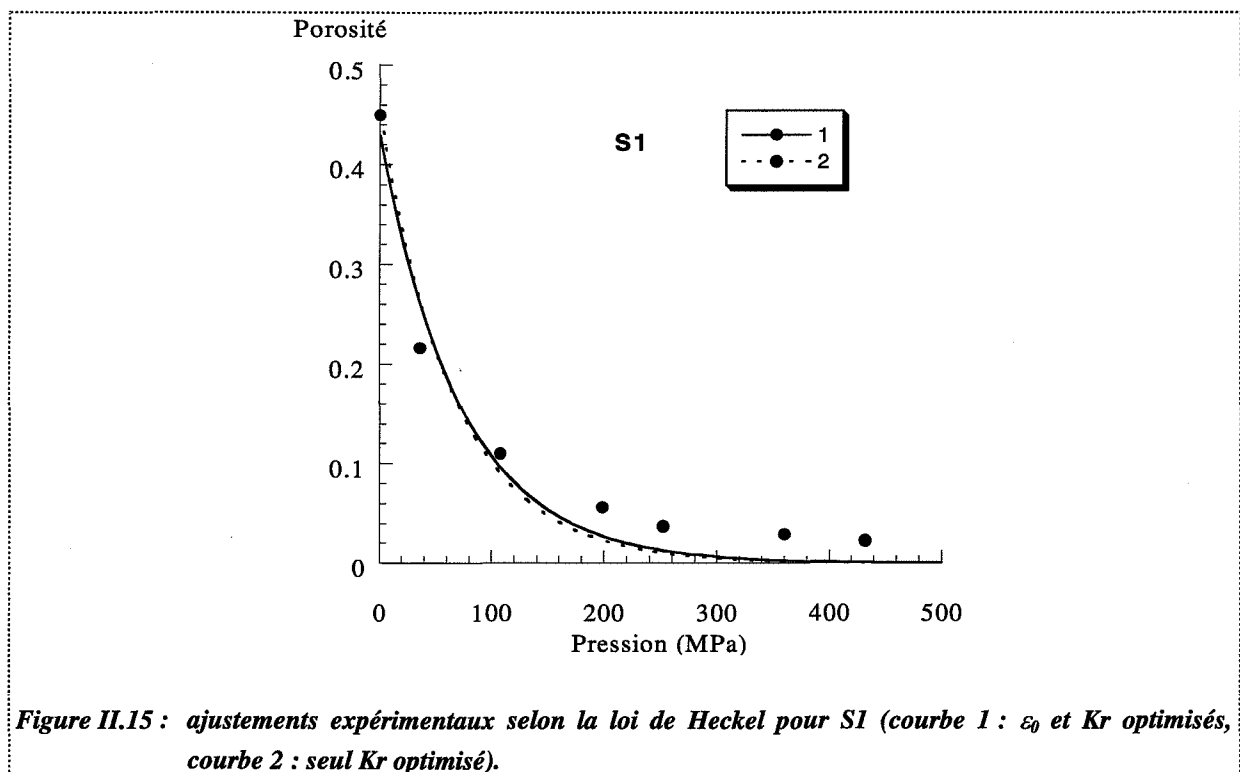
$$K_r(KS2) \gg K_r(KS) > K_r(\text{saccharose}) \approx K_r(\text{Tab}) > K_r(\text{PVP})$$

Une forte valeur de K_r traduit une grande aptitude à la compressibilité. Notons que l'ordre de ce classement ne dépend pas de la valeur de ε_0 considérée. Cependant, pour une quantification des valeurs de K_r , l'ajustement sur des données ε_0 expérimentales est plus judicieux car il traduit la réalité du phénomène de tassement initial, qui joue sur la suite.

N.B. : notons que nos modèles s'appliquent aussi bien pour des évolutions de porosité sous contrainte.

A.3.1.1.3. Comparaison avec les résultats par les relations de Heckel et de Kawakita

L'équation de Heckel, cas particulier du modèle quasi-chimique pour $a = 1$ (équation (I.28)), est utilisée pour comparer les différents produits (figure II.15 pour S1 et Annexe II.2, pour les autres produits). Les courbes 1 correspondent à des ajustements sur les paramètres ε_0 et K_r . Les courbes 2 correspondent à l'ajustement du paramètre K_r pour une valeur de ε_0 expérimentale.



Le tableau II.9 donne les optimisations des paramètres ε_0 et K_r par l'équation de Heckel. Une comparaison des valeurs ε_0 expérimentales et calculées montre une bonne adéquation. Cependant, les ajustements sur tout le domaine de pression sont moins bons que pour le modèle quasi-chimique. Le tableau II.10 indique la valeur K_r optimale lorsque la porosité initiale considérée dans l'équation de Heckel est expérimentale. Les valeurs K_r des tableaux II.9 et II.10 sont très proches, car dans les deux cas les valeurs de porosité initiale sont presque confondues.

Produits	S1	S2	S3	Tab	KS	KS2	PVP
ε_0 calculée	0,429	0,451	0,463	0,543	0,583	0,386	0,617
Kr (MPa ⁻¹)	0,014	0,016	0,017	0,020	0,025	0,085	0,015
ε_0 exp.	0,450	0,470	0,480	0,560	0,590	0,420	0,630

Tableau II.9 : ajustement de ε_0 et de Kr, puis comparaison entre ε_0 expérimentales et ε_0 calculées.

Produits	S1	S2	S3	Tab	KS	KS2	PVP
Kr (MPa ⁻¹)	0,015	0,017	0,018	0,021	0,025	0,094	0,015

Tableau II.10 : ajustement de Kr avec des valeurs de ε_0 expérimentales.

Le classement par aptitude à la compressibilité obtenu est :

$$Kr (KS2) \gg Kr (KS) > Kr (Tab) > Kr (\text{saccharose}) \approx Kr (PVP)$$

Ce classement est peu différent du classement obtenu précédemment. Seule une inversion entre le tablettose et les saccharoses est observée, et les compressibilités de la PVP et des saccharoses sont dans cette échelle de mesure très proches.

L'équation de Kawakita (équation (I.13)) est appliquée pour ajuster nos données expérimentales (figure II.16 pour S1 et Annexe II.3 pour les autres produits) et établir un classement de compressibilité, celui-ci pouvant être comparé aux deux classements précédents.

Le tableau II.11 donne les optimisations des paramètres a et b de l'équation de Kawakita. Une comparaison du paramètre a avec les valeurs ε_0 expérimentales montre une bonne adéquation.

Le tableau II.12 donne les optimisations du paramètre b en prenant pour a la valeur expérimentale de la porosité initiale.

Les ajustements sur tout le domaine de pression sont corrects. Le classement par aptitude à la compressibilité est :

$$Kr (KS2) \gg Kr (KS) > Kr (Tab) > Kr (PVP) > Kr (\text{saccharose})$$

D'après cette approche de Kawakita, les saccharoses auraient des compressibilités différentes, contrairement aux deux autres classements où des valeurs très proches sont obtenues. Les saccharoses sont, dans cette échelle de mesure d'aptitude à la compressibilité, les composés les moins compressibles.

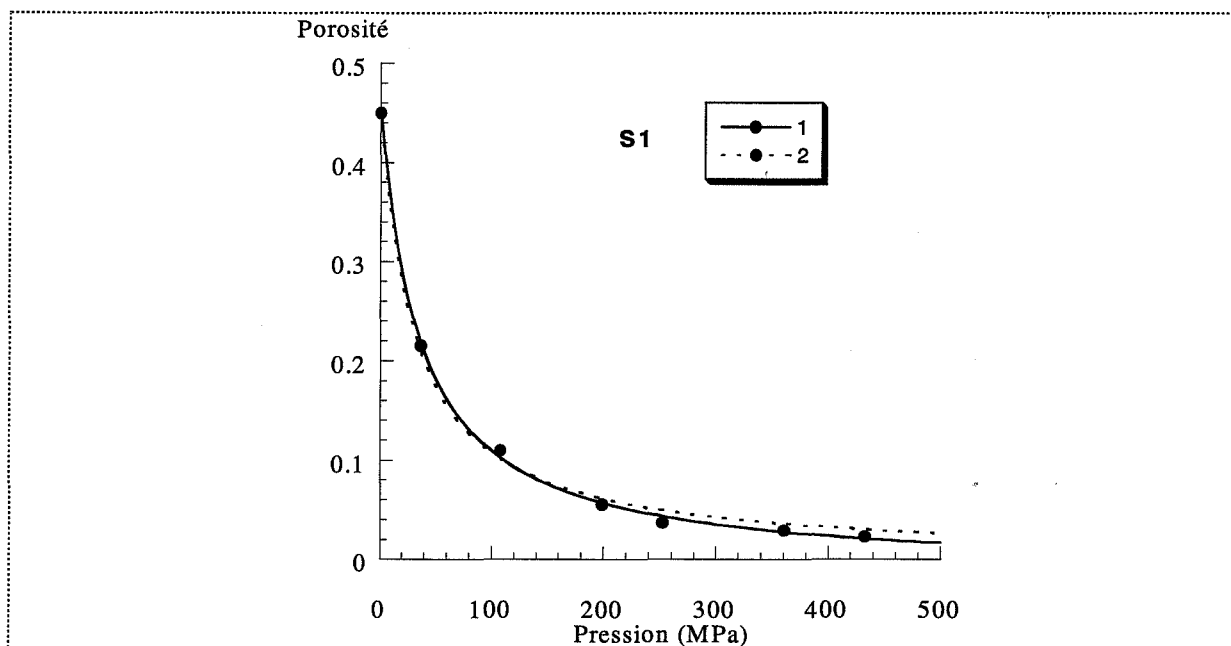


Figure II.16 : ajustements expérimentaux selon la loi de Kawakita pour S1 (courbe 1 : a et b optimisés, courbe 2 : paramètre b optimisé avec $a = \varepsilon_0$).

Produits	S1	S2	S3	Tab	KS	KS2	PVP
a	0,458	0,478	0,487	0,555	0,601	0,420	0,633
$b \text{ (MPa}^{-1}\text{)}$	0,051	0,058	0,063	0,098	0,108	0,336	0,076
ε_0	0,450	0,470	0,480	0,560	0,590	0,420	0,630

Tableau II.11 : valeurs des paramètres a et b , puis comparaison du paramètre a avec ε_0 .

Produits	S1	S2	S3	Tab	KS	KS2	PVP
$b \text{ (MPa}^{-1}\text{)}$	0,058	0,066	0,072	0,090	0,129	0,335	0,079

Tableau II.12 : valeurs du paramètre b avec ε_0 expérimentales.

Discussion :

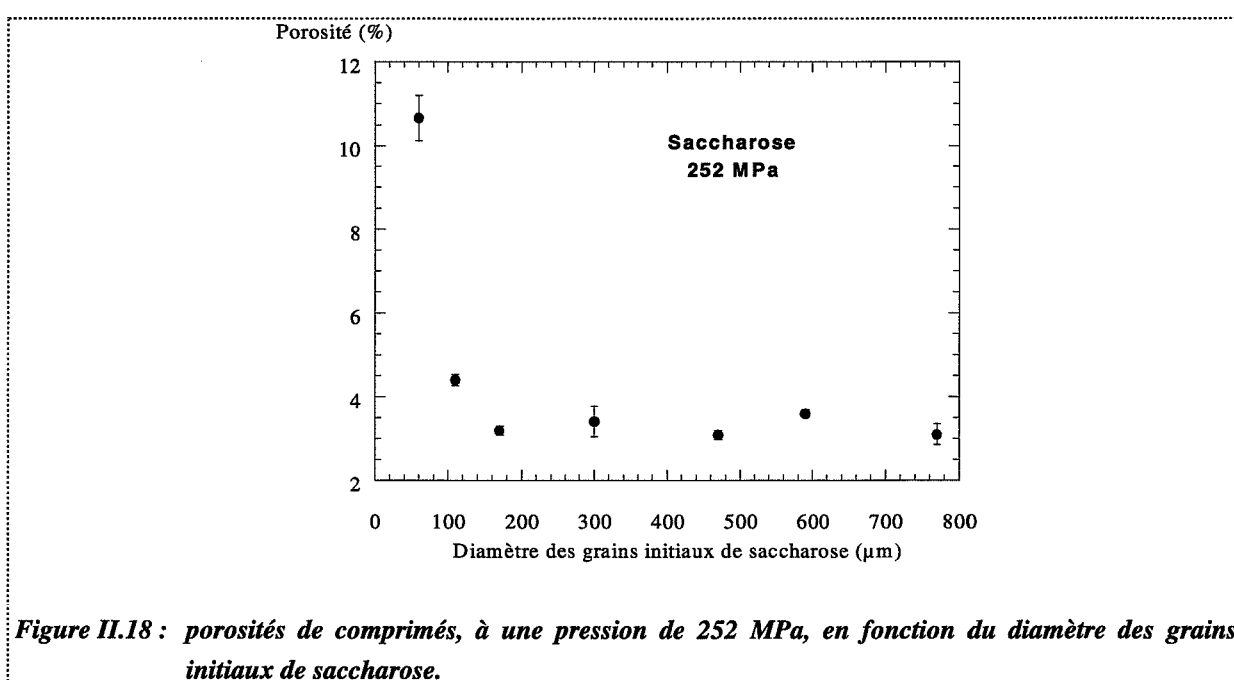
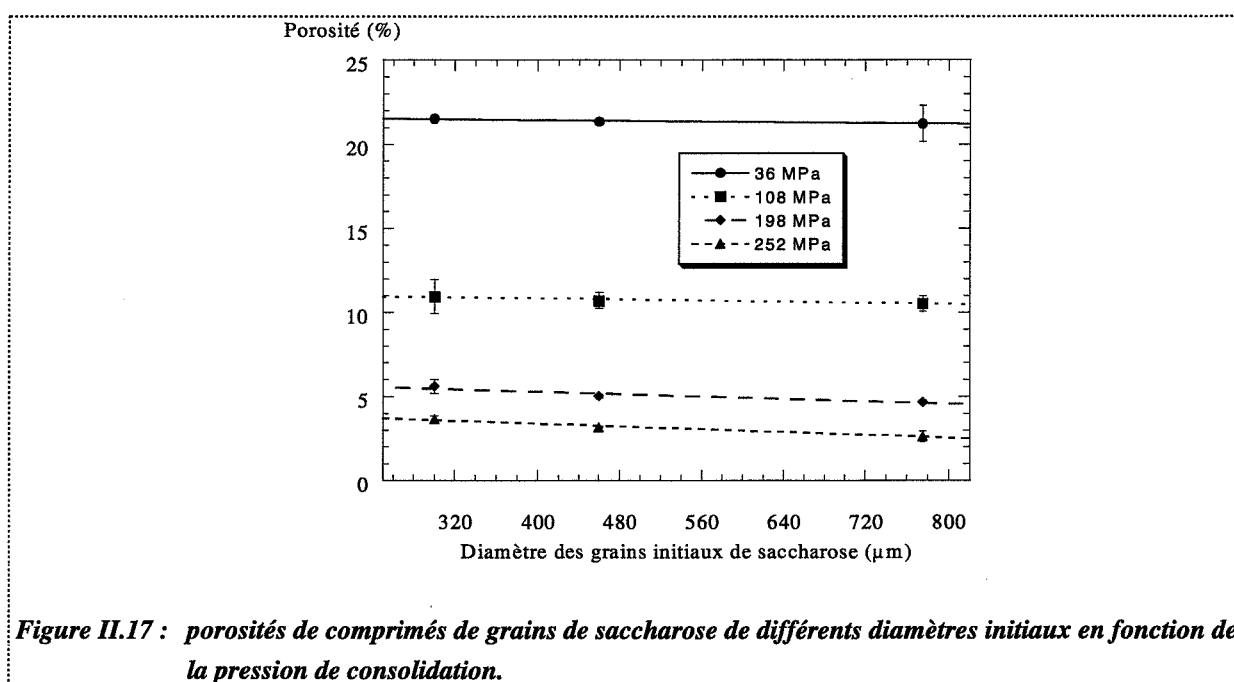
Des trois approches envisagées, il est possible d'affirmer que le KS2 est le composé le plus compressible, suivi par le KS. Comme autre point commun, nous retrouvons que la compressibilité de la PVP est inférieure à celle du Tab, elle-même inférieure à celle du KS.

La seule différence dans les classements établis concerne les saccharoses. Leur comportement à la compressibilité est identique pour la gamme de taille considérée mais il semble difficile de la situer dans une classification. En tout cas, leur compressibilité est du même ordre que celles du Tab et de la PVP.

A.3.1.1.4. Influence de la taille des grains initiaux

Nous pouvons comparer l'influence de la taille initiale sur la compressibilité de divers saccharoses. Pour les gammes de tailles considérées, la taille initiale n'a pas de réelle influence car les valeurs des constantes d'aptitude à la compression sont identiques pour les trois tailles initiales de saccharose (tableau II.8). Ces résultats, issus de modèles, sont conformes aux résultats expérimentaux puisque la porosité à une pression fixée n'est pas fonction de la taille initiale des grains (figure II.17).

Cependant, lorsque la taille des saccharoses devient plus faible que celle de S1, la remarque précédente ne se justifie plus (figure II.18).



Pour des diamètres de grains initiaux inférieurs à 160 μm , une augmentation de porosité est observée lorsque la taille des grains initiaux diminue. En outre, un écart très important de porosité est noté, avec la fraction de grains de 50 à 80 μm de diamètre. Nous n'avons pas approfondi l'étude, mais il est possible que ces grains comportent exclusivement le noyau constitutif de saccharose déjà évoqué au paragraphe A.1.1. de ce chapitre. Par conséquent, des différences structurales peuvent expliquer ce phénomène.

A.3.1.2. Lois surface spécifique-pression

Dans ce paragraphe, nous donnons les valeurs expérimentales des surfaces spécifiques en fonction de la pression appliquée et interprétons ces évolutions par deux modèles, celui développé par Saint-Raymond et un modèle plus global couplé aux évolutions de porosité.

A.3.1.2.1. Surfaces spécifiques des poudres

Les surfaces initiales des différents produits sont données dans le tableau II.13.

Produits	S1	S2	S3	Tab	KS	KS2	PVP
Surface spécifique ($\text{m}^2.\text{g}^{-1}$)	0,18	0,25	0,30	0,32	1,22	0,73	0,20

Tableau II.13 : surfaces spécifiques initiales des différents produits.

Remarque : Une évolution non classique de la surface spécifique avec la taille des grains initiaux est observée pour le saccharose, où la surface spécifique augmente avec le diamètre des grains. Nous n'expliquons pas cette anomalie, probablement due au procédé de fabrication des granulés.

A.3.1.2.2. Résultats : modèle Saint-Raymond/Thomas [1]

Les résultats expérimentaux et les traitements correspondants par le modèle Saint-Raymond/Thomas sont présentés en Annexe II.4. Les paramètres du modèle ont pour valeurs :

- ☛ $f = 2$
- ☛ $q_d = 3$
- ☛ $T = 20$

Ces paramètres ont été optimisés par Saint-Raymond. Les paramètres K et B du modèle, quantifiant respectivement la fragmentation et la déformation plastique, sont rassemblés dans le tableau II.14 pour nos différents produits (Tab, KS et KS2 sans lubrification externe).

Produits	S1	S2	S3	Tab	KS	KS2	PVP
K (MPa ⁻¹)	0,160	0,077	0,051	0,210	0,029	0,186	0
B (MPa ⁻¹)	3,5.10 ⁻⁵	1,2.10 ⁻⁴	1,7.10 ⁻⁴	2,5.10 ⁻⁵	2,8.10 ⁻⁴	2,3.10 ⁻³	1,8.10 ⁻³
R ₀ (μm)	10,6	7,6	5,9	6,1	1,6	3,6	11,6
$\frac{K}{R_0^2}$ (MPa ⁻¹ .μm ⁻²)	1,4.10 ⁻³	1,3.10 ⁻³	1,4.10 ⁻³	5,6.10 ⁻³	1,1.10 ⁻²	1,4.10 ⁻²	0
B.R ₀ ³ (MPa ⁻¹ .μm ³)	0,041	0,051	0,035	0,006	0,001	0,107	2,810

Tableau II.14 : paramètres K et B et probabilités spécifiques de fragmentation et de déformation plastique du modèle.

Le rayon initial des grains R₀, sans porosité interne, est calculé à partir de la surface initiale de la poudre Sg₀ par la relation :

$$Sg_0 = \frac{3}{\rho R_0} \quad (II.3)$$

où ρ est la masse volumique vraie de la poudre.

Dans ce modèle, les probabilités de fragmentation (K_i) et de déformation plastique (B_i) d'un grain de rayon R_i sont données par :

$$K_i = K \left(\frac{R_i}{R_0} \right)^f \quad (II.4)$$

$$B_i = B \left(\frac{R_0}{R_i} \right)^{qd} \quad (II.5)$$

Ces probabilités ne sont fonctions que de la nature du grain, ce sont des constantes pour un produit donné. Ceci est vérifié pour les saccharoses étudiés, se différenciant uniquement par la taille des grains initiaux, où les paramètres K_i et B_i sont constants.

Si les probabilités de la fragmentation des formes KS et KS2 sont presque identiques, leurs probabilités de déformation sont très différentes. Le produit KS2, qui contient de l'acide stéarique, est beaucoup plus plastique que le KS.

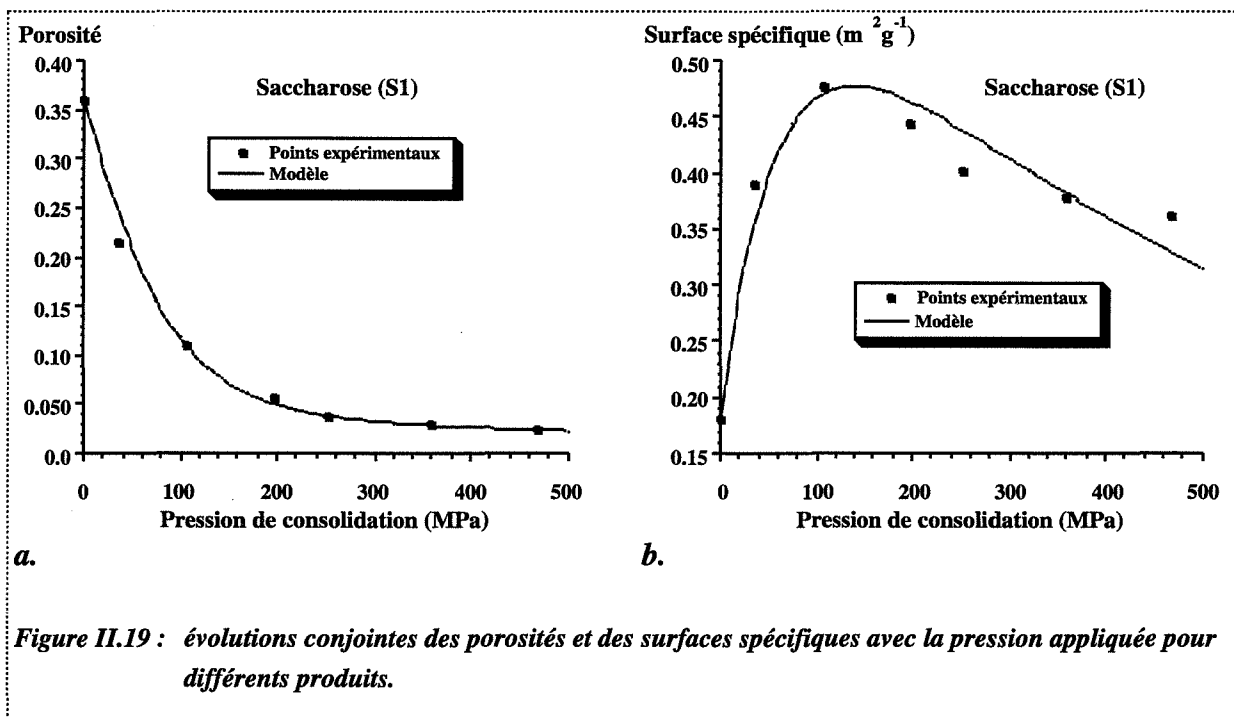
Les valeurs des paramètres K_i et B_i de la PVP sont des valeurs extrêmes indiquant que ce produit à un comportement uniquement plastique.

Le Tab, sur une « échelle » de classification des deux phénomènes déjà vus, est un peu plus fragmentaire et moins plastique que le saccharose.

Nous pouvons remarquer que l'aptitude à la compressibilité est directement corrélée à l'aptitude à la fragmentation. Le classement obtenu en compressibilité avec l'équation de Heckel est en effet identique au classement des aptitudes à la fragmentation. Un comportement très fragmentaire favorise beaucoup la compressibilité et le caractère plastique du matériau est également favorable à la compressibilité.

A.3.1.2.3. Résultats : nouveaux modèles

Les évolutions de porosité et de surface spécifique avec la pression appliquée sont présentées figure II.19. Les ajustements par le modèle précité au Chapitre I, § A.1.2.2 sont corrects. La valeur de ε_0 du modèle a été prise égale à 0,36, limitant ainsi l'étape de réarrangement granulaire de tassement. Pour la PVP, cette valeur est de 0,5.



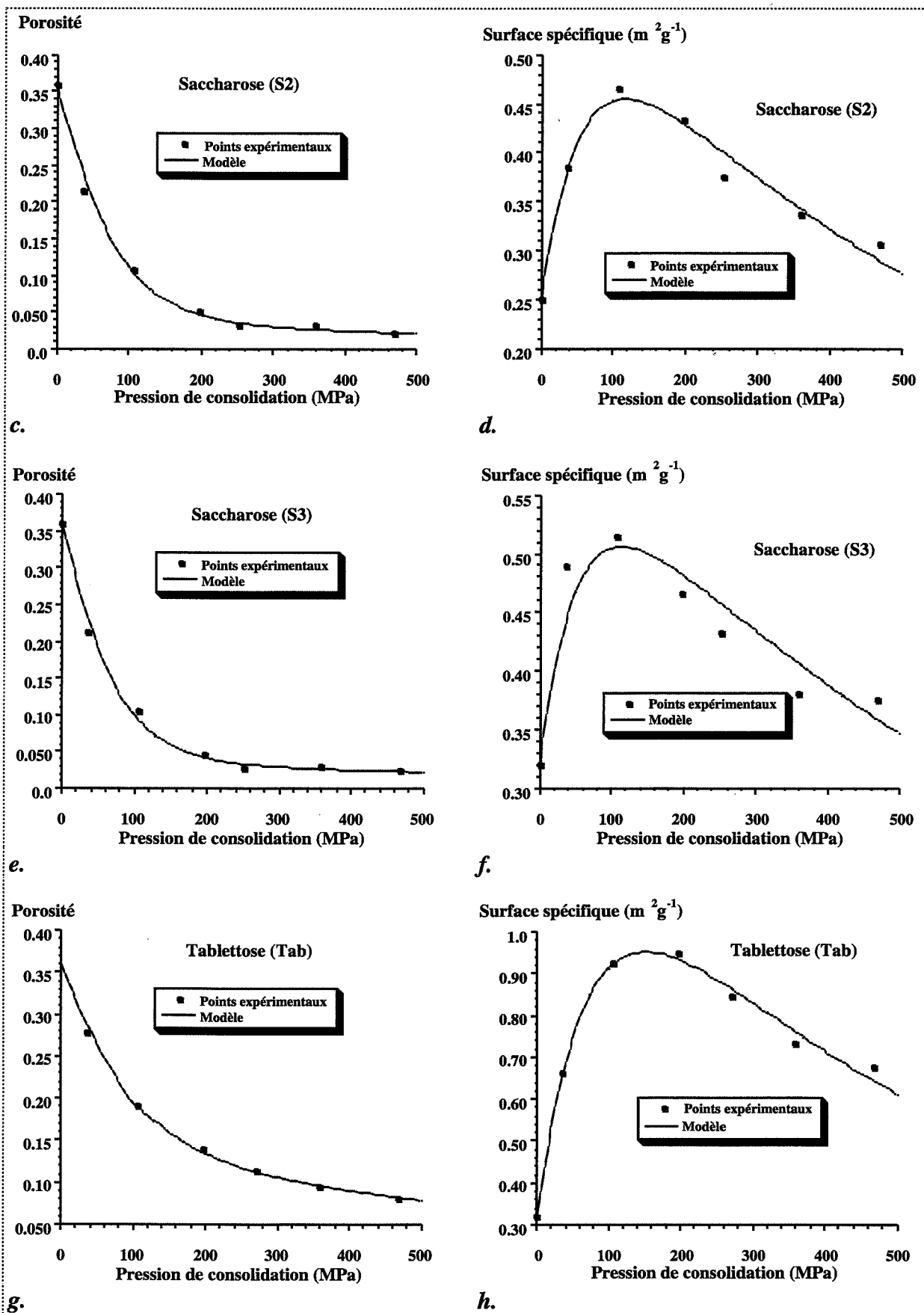


Figure II.19 (suite 1) : évolutions conjointes des porosités et des surfaces spécifiques avec la pression appliquée pour différents produits.

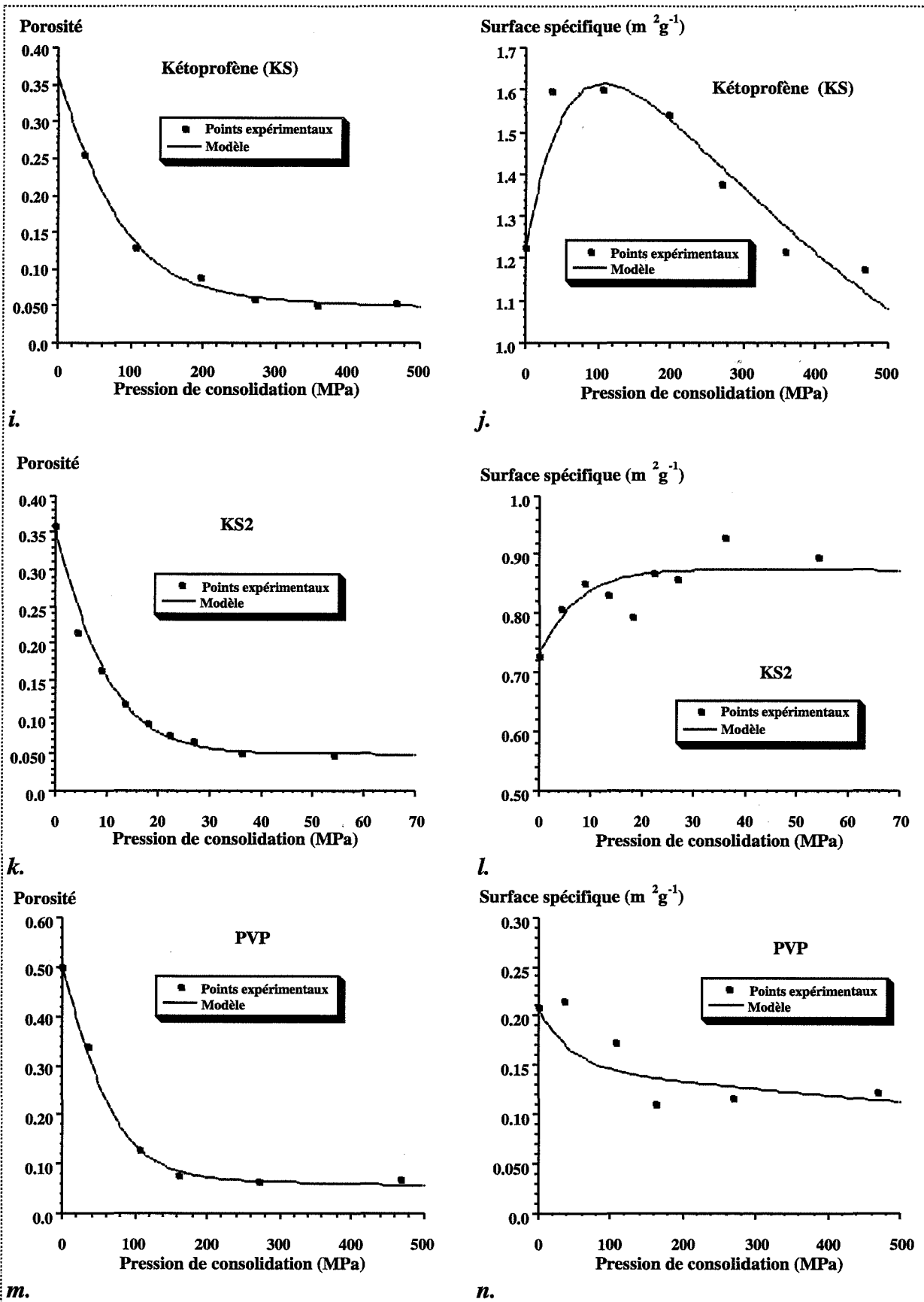


Figure II.19 (suite 2) : évolutions conjointes des porosités et des surfaces spécifiques avec la pression appliquée pour différents produits.

Les valeurs des différents paramètres du modèle sont dans le tableau II.15.

Produits	S1	S2	S3	Tab	KS	KS2	PVP
k_F (MPa ⁻¹)	0,0013	0,0013	0,0013	0,0042	0,0025	0,0125	0,0018
k	75340	25247	18863	2454	1083	2214	705
k_{ck} (MPa ⁻¹)	0,0158	0,0166	0,0181	0,0102	0,0146	0,1220	0,0218
k_{cl} (MPa ⁻¹)	0,0014	0,0015	0,0011	0,0016	0,0012	0,00008	0,0005

Tableau II.15 : paramètres du modèle.

Comme nous l'avons déjà indiqué, les 4 paramètres du modèle sont interconnectés, il est par conséquent impossible de les comparer un à un stricto sensu.

Nous avons défini une constante de fragmentation globale K_F reliant les paramètres k et k_F tels que :

$$K_F = k_F k^{1/3} \quad (\text{II.6})$$

avec les conditions limites suivantes :

$$\begin{array}{lll} k_F = 0 & k = 0 & K_F = 0 \\ k_F \rightarrow \infty & k \rightarrow \infty & K_F \rightarrow \infty \end{array}$$

La signification physique de k est le rapport des diamètres des agrégats initiaux $\langle k \rangle$ et des grains issus de la fragmentation $\langle 1 \rangle$. Bien entendu, la fragmentation est un phénomène complexe qui regroupe la fissuration, l'attrition ou la fragmentation en plusieurs morceaux non identiques.

Néanmoins, la description un peu schématique de notre modèle peut s'appliquer pour le tabletose. Les micrographies (figure II.20) montrent que le tabletose est formé de larges agrégats (diamètre moyen : 400 $\mu\text{m} \pm 50 \mu\text{m}$) constitués de petits grains élémentaires (diamètre moyen : 30 $\mu\text{m} \pm 10 \mu\text{m}$). Ainsi, le rapport des diamètres $k^{1/3}$ est de l'ordre de 13 ± 5 , sensiblement équivalent à la valeur obtenue par calcul : 13 (tableau II.15).

Nous avons de même établi une classification des aptitudes à la déformation plastique. Pour définir une constante globale de déformation plastique (K_C), nous avons pris en compte les paramètres k_{ck} et k_{cl} ainsi que la constante K_F :

$$K_C = k_{ck} e^{-K_F} + k_{cl} (1 - e^{-K_F}) \quad (\text{II.7})$$

avec les conditions limites suivantes :

$$\begin{array}{lll} K_F = 0 & \Rightarrow & k_{cl} = 0 & K_C = k_{ck} \\ K_F \rightarrow \infty & & & K_C \rightarrow k_{cl} \end{array}$$

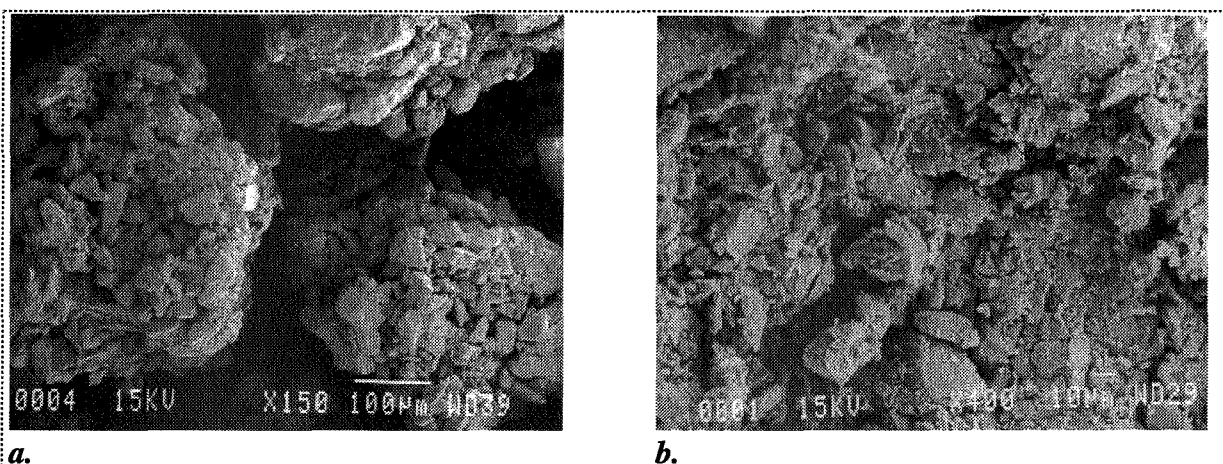


Figure II.20 : micrographies de Tab poudre (a) et de tablette comprimé à 75 MPa (b).

Pour chaque produit, les valeurs des constantes K_F et K_C sont données dans le tableau II.16.

Produits	S1	S2	S3	Tab	KS	KS2	PVP
K_F (MPa ⁻¹)	0,0549	0,0381	0,0346	0,0567	0,0257	0,1629	0,0160
K_C (MPa ⁻¹)	0,0150	0,0160	0,0175	0,0097	0,0143	0,1037	0,0215

Tableau II.16 : valeurs des constantes K_F et K_C .

Une comparaison des classements des aptitudes à la fragmentation K_F et K et des aptitudes à la déformation plastique K_C et B permet d'arriver quasiment aux mêmes conclusions. Il ne subsiste qu'une inversion dans le domaine fragmentaire entre Tab et KS2 et un positionnement différent de KS dans le domaine plastique (mais dans ce dernier cas, les valeurs de K_C et de B des saccharoses et du KS étant très proches, l'inversion n'est pas significative).

A.3.2. Etude de type « cinétique »

A.3.2.1. Interprétation de l'évolution de porosité par l'approche quasi-chimique pour des états contraints ou relaxés

A.3.2.1.1. Influence de la vitesse de compression

Les différents résultats pour les évolutions de porosité sont donnés sur la figure II.21 pour quatre produits (S3, Tab, KS, KS2) sans lubrification.

Nous avons recherché une même porosité finale relaxée (de l'ordre de 8 à 9%), pour une vitesse de compression de 0,0167 mm.s⁻¹, afin de pouvoir comparer les évolutions de nos différents composés. Diverses vitesses de déplacement du poinçon ont été appliquées sur la poudre initiale jusqu'à une pression donnée, différente selon les produits car leurs courbes de compressibilité ne sont pas identiques (tableau II.17).

Produits	S3	Tab	KS	KS2
Pression appliquée (MPa)	200	300	170	25

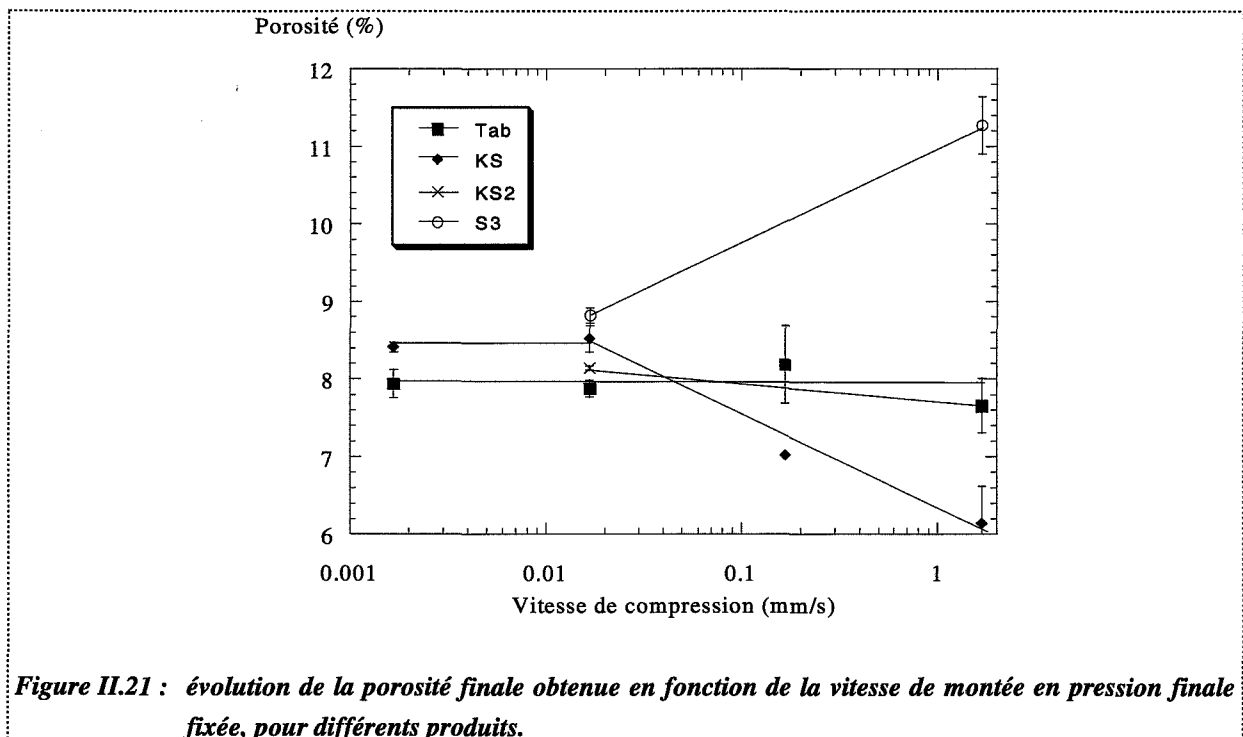
Tableau II.17 : pression appliquée pour obtenir une porosité relaxée de l'ordre de 8 à 9%.

Trois comportements sont observés lorsque la vitesse augmente, une diminution de porosité, une augmentation ou pas d'évolution (la porosité reste constante).

La porosité des produits Tab et KS2 n'évolue pas sur le domaine étudié ou très peu (diminution de l'ordre de 0,6% de porosité pour le KS2). Sur une gamme de vitesse plus étendue [0,0033 - 300 mm.s⁻¹], Roberts et Rowe [8] ont montré que la porosité sous contrainte de différents lactoses augmentait avec la vitesse de compression.

La porosité du KS après une évolution constante sur le domaine [0,00167 - 0,0167 mm.s⁻¹], connaît une diminution de 0,02 (soit 25% en valeur relative), sur le domaine [0,0167 - 1,67 mm.s⁻¹]. Ce produit, comme nous le verrons en fin de paragraphe, se caractérise par une forte dépendance vis-à-vis de la vitesse de compression. Pour de faibles vitesses (0,00167 mm.s⁻¹), un phénomène de laminage est observé visuellement, se traduisant par un effritement en couche du comprimé. Cet effritement augmente la porosité du compact. Pour des vitesses plus élevées (1,67 mm.s⁻¹), ce phénomène n'est pas observé. Nous expliquons la diminution de porosité avec l'augmentation de la vitesse de compression par ce phénomène.

La porosité du S3 augmente de 0,02 (soit 25% en valeur relative) sur l'intervalle [0,0167 - 1,67 mm.s⁻¹]. Ce composé de taille élevée forme vraisemblablement des voûtes aux fortes vitesses engendrant des porosités élevées. Pour des vitesses relativement faibles, le réarrangement granulaire a le temps de s'effectuer.

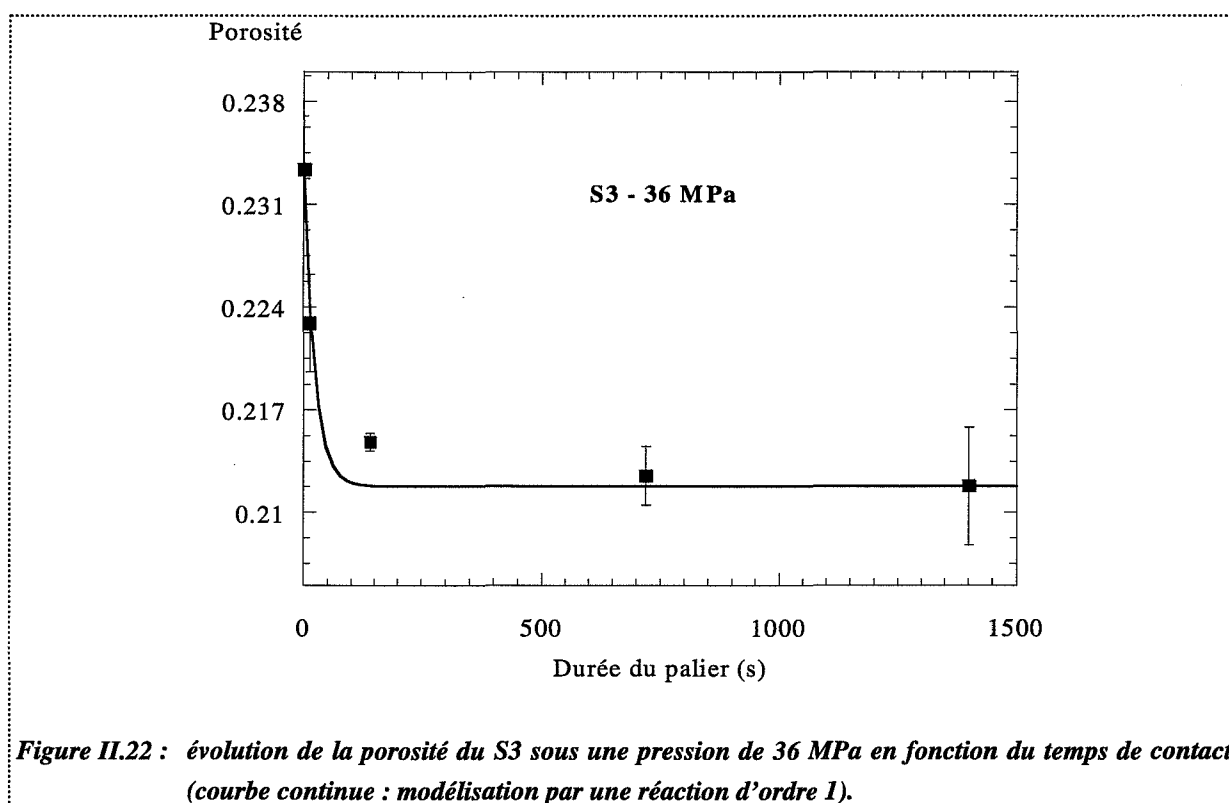


A.3.2.1.2. Influence du temps du palier isobare

Les résultats modélisés que nous présentons dans ce paragraphe pour les évolutions de porosité avec la durée de compression sont issus du modèle cinétique d'ordre 1. Notons que l'utilisation du modèle cinétique d'ordre 2, plus complexe que celui d'ordre 1, conduit à des ajustements des paramètres du modèle par rapport aux points expérimentaux aussi bons (la précision des mesures étant très moyenne, voire mauvaise). Nous présentons sur la figure II.22 un exemple d'évolution de porosité. Que l'ordre de réaction soit 1 ou 2, il y a une assez bonne adéquation avec les points expérimentaux.

Les influences du temps du palier isobare ont été analysées pour quatre produits (S3, Tab, KS et KS2) après des montées en pression correspondant à une vitesse du poinçon de $0,0167 \text{ mm.s}^{-1}$.

Pour chaque produit et pour une pression fixée, la porosité diminue avec la durée de compression isobare (Annexe II.5). Nous avons traduit, pour chaque produit, l'évolution de la constante de vitesse k_{1P} avec la pression appliquée. De même, l'évolution de l'écart de porosité ($\varepsilon_{0P} - \varepsilon_{\infty P}$), entre une durée très brève (quasi nulle) d'application de la pression et une durée suffisamment longue pour atteindre l'équilibre, est indiquée en Annexe II.5.



Pour le saccharose (S3), l'évolution de la constante de vitesse k_{1P} avec la pression appliquée est indiquée sur la figure II.23 : pour de fortes pressions, l'équilibre est plus long à atteindre.

Comme pour de faibles pressions ($P < 50 \text{ MPa}$), le phénomène prédominant est la fragmentation (F) tandis qu'aux fortes pressions ($P > 350 \text{ MPa}$), le seul phénomène mis en jeu

pratiquement est la déformation plastique (DP), nous attribuons cette évolution de k_{IP} au passage progressif d'un domaine de fragmentation à un domaine de déformation plastique (avec des réactions d'annihilation de lacunes du premier ordre).

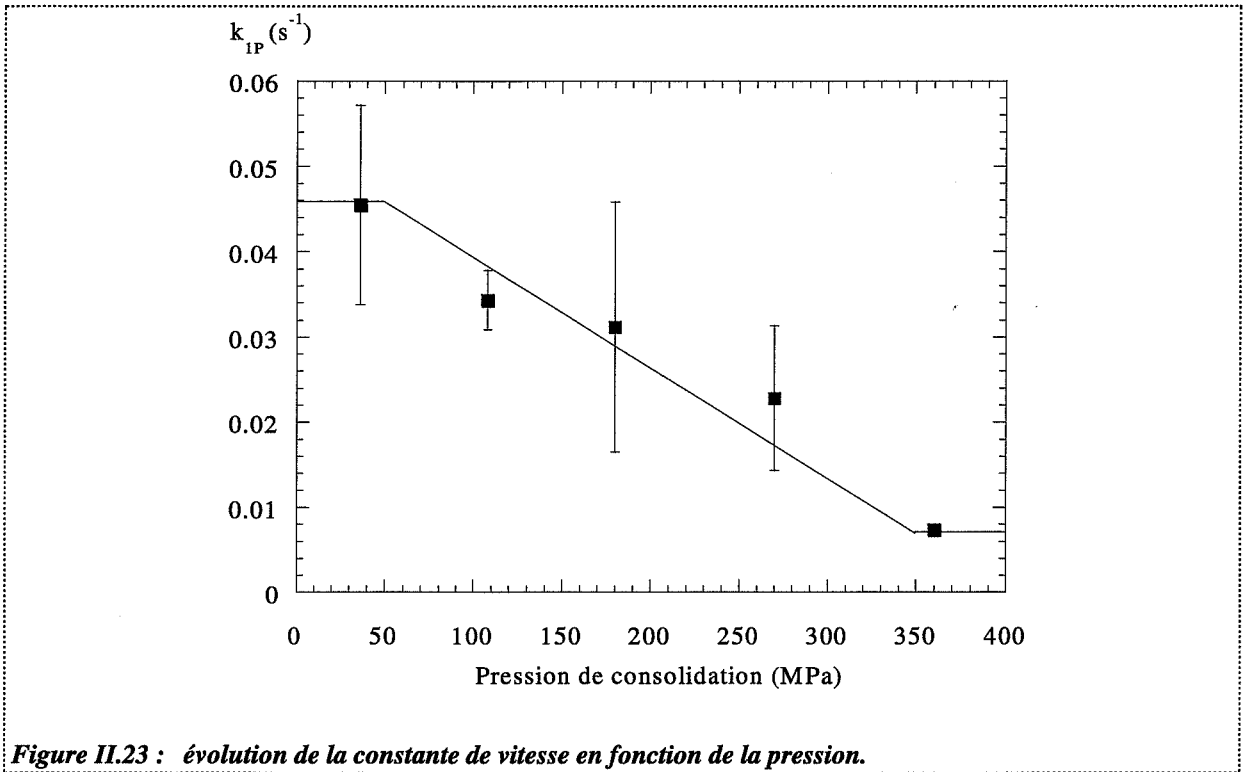


Figure II.23 : évolution de la constante de vitesse en fonction de la pression.

Nous avons donc séparé le domaine en trois parties :

- ❶ Domaine de réarrangement par tassement ou fragmentation :

$$0 \leq P \leq 50 \text{ MPa} : k_{IP} = k_{IF} = 0,046 \text{ s}^{-1}$$

et :

$$(C_{0P} - C_{\infty P})_{DP} = 0$$

(domaine où aucune déformation plastique n'intervient)

k_{IF} est la constante de vitesse associée au phénomène de fragmentation ou de tassement.

- ❷ Domaine de déformation plastique :

$$P \geq 350 \text{ MPa} : k_{IP} = k_{IDP} = 0,007 \text{ s}^{-1}$$

et :

$$(C_{0P} - C_{\infty P})_F = 0$$

(domaine où aucune fragmentation n'intervient)

k_{IDP} est la constante de vitesse associée au phénomène de déformation plastique.

③ Domaine intermédiaire :

$$50 \text{ MPa} \leq P \leq 350 \text{ MPa} : k_{IP} = \alpha(P) k_{IF} + (1 - \alpha(P)) k_{IDP}$$

Cette relation linéaire est vérifiée sur la figure II.23. D'après les conditions limites suivantes :

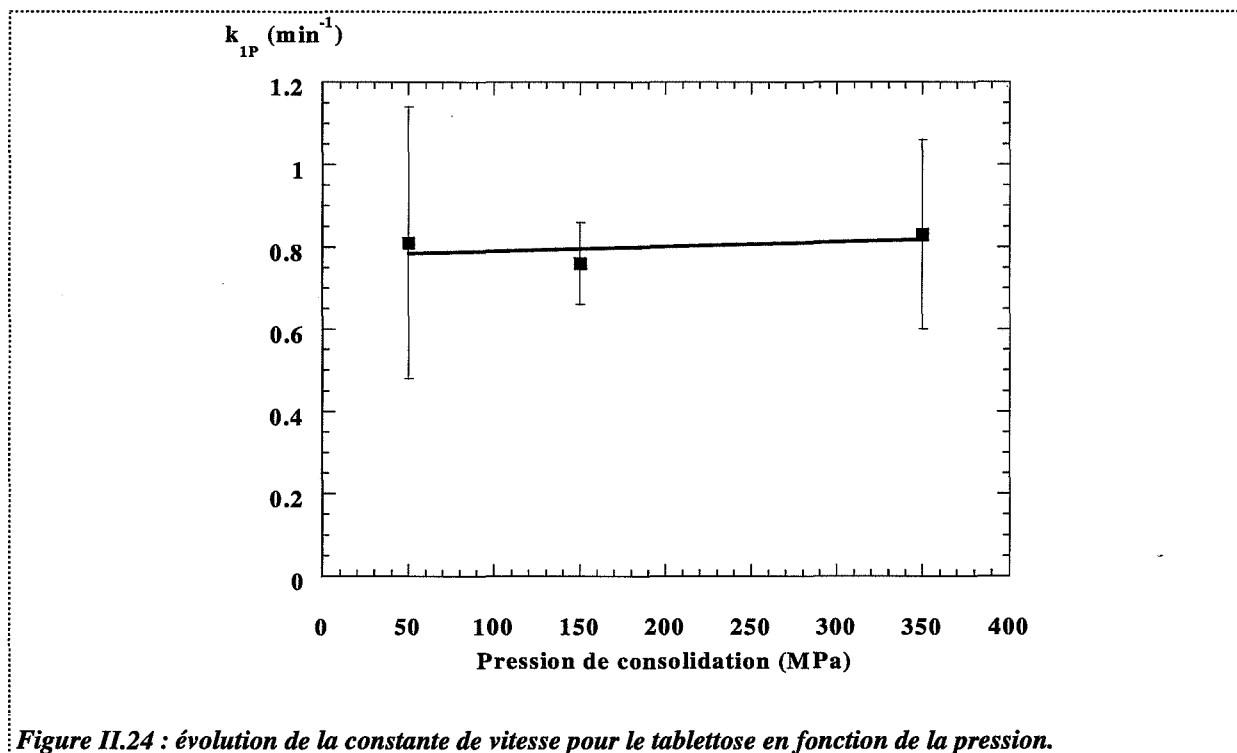
$$\begin{array}{lll} P \leq 50 \text{ MPa} & \Rightarrow & \alpha = 1 \\ P \geq 350 \text{ MPa} & \Rightarrow & \alpha = 0 \end{array}$$

nous en déduisons le coefficient α pour ce produit :

$$\alpha(P) = -\frac{1}{300} P + \frac{7}{6}$$

Les valeurs respectives des constantes k_{IF} et k_{IDP} indiquent clairement que la fragmentation est un phénomène un peu plus rapide que la déformation plastique pour ce composé.

La constante de vitesse k_{IP} du tabletose (figure II.24) ne présente pas d'évolution significative. Sur tout le domaine de pression exploré, aucune variation n'est observée : $k_{IP} \approx 0,013 \text{ s}^{-1}$; ce qui indique soit que ce composé est sensible à un seul phénomène physique, soit que les autres phénomènes se traduisent par le même type de comportement. Le faible nombre d'essais ne permet aucune conclusion nette (et l'on est dans un domaine de faible vitesse de montée en pression).



Néanmoins, nous pouvons remarquer que k_{IP} (Tab) vaut un tiers de k_{IF} (S3) et deux fois k_{IDP} (S3). Le tabletose est souvent plus fragmentaire et moins facilement déformable (au sens

thermodynamique) que le saccharose (cf. tableau II.17), nous estimons logique de penser que pour des pressions élevées (> 50 MPa) : $k_{IP}(\text{Tab}) \approx k_{IDP}(\text{Tab}) > k_{IDP}(\text{S3})$.

Ainsi, le tablettose est un produit qui se déforme rapidement (mais peu) contrairement au saccharose.

Le produit KS2 peut difficilement être traité dans le cadre de notre modèle, car le domaine de porosité est faible $[0 - 0,08]$. Pour les deux pressions étudiées, l'écart des constantes de vitesse est important : $k_{IP} = 0,00783 \text{ s}^{-1}$ pour 18 MPa et $k_{IP} = 0,0787 \text{ s}^{-1}$ pour 36 MPa. L'ajustement pour la courbe 36 MPa n'est pas parfait. Enfin, la valeur de la constante pour la courbe 18 MPa est du même ordre de grandeur que celles du Tab et du S3.

Pour le KS, deux vitesses de montée en pression ont été étudiées : $0,0167 \text{ mm.s}^{-1}$ et $1,67 \text{ mm.s}^{-1}$, pour deux pressions différentes. A faible vitesse et faible pression ($0,0167 \text{ mm.s}^{-1}$ et 50 MPa), tous les comprimés (sauf pour une durée de palier de 1400 s) subissent un phénomène de laminage. La courbe obtenue peut ainsi difficilement être interprétée. Pour une vitesse supérieure ($1,67 \text{ mm.s}^{-1}$ et 50 MPa), le phénomène de laminage disparaît, améliorant sensiblement la tenue du comprimé. Pour de fortes pressions (170 MPa) et quelle que soit la vitesse considérée, les évolutions de porosité avec la durée de compression suivent une évolution classique. Les valeurs des constantes de vitesse sont données dans le tableau II.18.

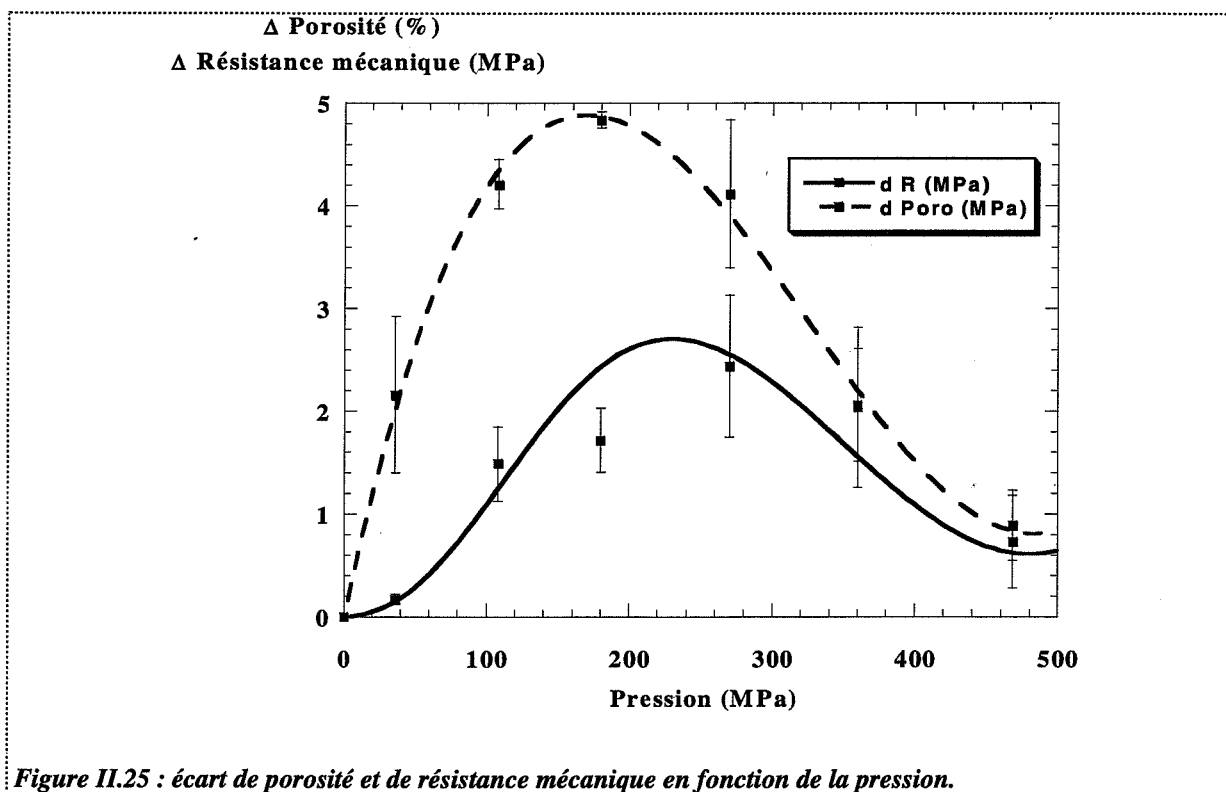
Conditions expérimentales		$k_{IP} (\text{s}^{-1})$
50 MPa	$1,67 \text{ mm.s}^{-1}$	$0,0138 \pm 0,0060$
170 MPa	$0,0167 \text{ mm.s}^{-1}$	$0,0095 \pm 0,0007$
170 MPa	$1,67 \text{ mm.s}^{-1}$	$0,0050 \pm 0,0015$

Tableau II.18 : évolution des constantes de vitesse avec la pression et la vitesse de compaction pour le KS.

Notons qu'à vitesse en montée constante ($1,67 \text{ mm.s}^{-1}$), la constante de vitesse diminue avec la pression appliquée.

L'écart de porosité, à pression fixe, $\varepsilon_{OP} - \varepsilon_{\infty P}$, évolue avec la pression appliquée. La figure II.25 donne cette évolution pour le saccharose. L'allure est de type parabolique et un polynôme du troisième degré ajuste bien les valeurs expérimentales. Pour de faibles pressions, la diminution de porosité avec le temps est faible, mais l'écart s'accroît avec la pression pour atteindre un maximum. Ce maximum (écart de 5%) correspond à une porosité ε_{OP} de 9,2% pour une pression de 170 MPa. Pour des pressions plus fortes, la porosité résiduelle est plus faible et l'écart de porosité diminue.

Une démarche analogue à la précédente a été entreprise pour le Tab, le KS et le KS2. Pour chacun de ces produits, le même type d'allure parabolique est obtenu, avec un maximum dont les coordonnées sont données dans le tableau II.19.



Produits	S3	Tab	KS	KS2
$\Delta \varepsilon_{\max}$ (%)	5	1,8	3,2	5
ε_{0P} (%)	9,2	9,4	11,8	7,5
P (MPa)	170	275	113	19

Tableau II.19 : coordonnées du maximum sur les courbes $\Delta \varepsilon(P)$.

L'écart maximum de porosité semble dépendre de la texture du produit étudié. Des produits monodisperses (S3, KS2) produisent des écarts plus grands que les produits polydisperses (Tab, KS). Les écarts maximaux correspondent à des porosités ε_{0P} de l'ordre de 8-12%, obtenues à des pressions où chaque produit étudié présente un comportement nettement plastique.

A.3.2.2. Lois surface spécifique-pression

A.3.2.2.1. Influence de la vitesse de compression

Les surfaces spécifiques des comprimés de tablettose et de kétoprofène sphérique (figure II.21) sont mesurées et données dans le tableau II.20 (données indépendantes de la durée de palier).

Produit \ Vitesse (mm.s ⁻¹)	0,00167	0,0167	0,167	1,67
Tab (P _{max} = 300 MPa)	0,59	0,60	0,64	0,59
KS (P _{max} = 170 MPa)	1,46	1,44	1,40	1,37

Tableau II.20 : surfaces spécifiques (m².g⁻¹) pour différentes vitesses de compression.

Pour le tabletose, et dans la gamme de vitesse étudiée, la porosité n'évolue pas. La surface spécifique n'évolue pas non plus.

Pour le KS, nous sommes dans le domaine plastique (170 MPa), zone où la surface spécifique diminue avec la pression de consolidation, de même que la porosité. La surface spécifique suit l'évolution de la porosité pour le KS : constante sur le domaine de vitesse [0,00167 mm.s⁻¹ - 0,0167 mm.s⁻¹], et décroissante sur le domaine [0,0167 mm.s⁻¹ - 1,67 mm.s⁻¹].

Ainsi, porosité et surface spécifique sont intimement liées pour des évolutions de vitesse.

A.3.2.2.2. Influence du temps de palier isobare

Les influences du temps de compression isobare ont été réalisées pour quatre produits (S3, Tab, KS et KS2 sans lubrification préalable) et mesurées après des montées en pression de 0,0167 mm.s⁻¹. Nous examinons successivement les évolutions de surface spécifique pour ces produits avec le temps isobare.

Les valeurs des surfaces spécifiques de S3 sont données dans le tableau II.21.

Durée du palier de compression (s)	36 MPa S (m ² .g ⁻¹)	108 MPa S (m ² .g ⁻¹)	180 MPa S (m ² .g ⁻¹)	270 MPa S (m ² .g ⁻¹)
1,4	0,49	0,63	0,50	0,51
14	0,50	0,60	0,47	0,45
140	0,52	0,58	0,43	0,38
1400	0,48	0,52	0,39	0,34

Tableau II.21 : évolution de la surface spécifique en fonction de la pression appliquée et de la durée du palier de compression.

Le maximum de nos courbes surface spécifique-pression est proche de 108 MPa. Dans le domaine de pression [0 - 108 MPa], le mécanisme de fragmentation domine, tandis qu'au-delà de 108 MPa, le mécanisme de déformation plastique devient prépondérant. Pour des pressions élevées (180 et 270 MPa), la surface spécifique diminue avec la durée du palier, conséquence

logique de pressions plus fortes permettant une plus grande plasticité. Pour des pressions modérées (proches de 36 MPa), nous ne constatons pas d'évolutions de surface spécifique avec la durée du palier de compression. Pourtant à 1400 secondes, la pression équivalente à 1,4 seconde est de 48 MPa contre 36 MPa. Cette augmentation de pression dans le domaine de fragmentation devrait en principe donner des valeurs de surfaces spécifiques plus élevées. Par ajustement polynomial, la surface spécifique développée à 48 MPa pour une durée de compression de 1,4 seconde aurait une valeur de $0,55 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$, soit 12% supérieure à celle observée à 1400 secondes ($0,48 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$). A 108 MPa, zone du maximum de surface spécifique, une évolution comparable à celle observée à 36 MPa est constatée.

Les valeurs des surfaces spécifiques du Tab sont données dans le tableau II.22.

Les courbes surface spécifique-pression présentent un maximum proche de 150 MPa. Sur le domaine de pression [0 - 150 MPa], le mécanisme de fragmentation domine, tandis qu'au-delà de 150 MPa, le mécanisme de déformation plastique devient prépondérant. Pour des pressions élevées (350 MPa), la surface spécifique diminue avec la durée du palier, conséquence logique de pressions plus fortes permettant une plus grande plasticité. Pour des pressions modérées (proches de 50 MPa), nous constatons une nette diminution de la surface spécifique entre 1,4 et 14 secondes de palier de compression. Au-delà de 14 secondes, la surface spécifique reste constante. A 150 MPa, zone du maximum de surfaces spécifiques, une évolution comparable à celle observée à 50 MPa est constatée.

Durée du palier de compression (s)	50 MPa S ($\text{m}^2.\text{g}^{-1}$)	150 MPa S ($\text{m}^2.\text{g}^{-1}$)	350 MPa S ($\text{m}^2.\text{g}^{-1}$)
1,4	0,60	0,70	0,70
14	0,54	0,68	0,66
140	0,54	0,68	0,63
1400	0,55	0,66	0,57

Tableau II.22 : évolution de la surface spécifique en fonction de la pression appliquée et de la durée du palier de compression.

Les valeurs des surfaces spécifiques du KS2 sont données dans le tableau II.23.

Pour les deux pressions considérées, les surfaces spécifiques sont pratiquement constantes en fonction de la durée du palier de compression.

Les valeurs des surfaces spécifiques du KS sont données dans le tableau II.24.

A 170 MPa, les surfaces spécifiques diminuent avec la durée du palier de compression quelle que soit la vitesse considérée. A 50 MPa, zone de fragmentation, les surfaces spécifiques sont constantes sauf pour une durée de compression élevée (1400 secondes) pour laquelle une diminution est observée.

Durée du palier de compression (s)	18 MPa S (m ² .g ⁻¹)	36 MPa S (m ² .g ⁻¹)
1,4	0,82	0,88
14	0,84	0,90
140	0,83	-
1400	0,78	-

Tableau II.23 : évolution de la surface spécifique en fonction de la pression appliquée et de la durée du palier de compression.

Durée du palier de compression (s)	50 MPa 0,0167 mm.s ⁻¹ S (m ² .g ⁻¹)	50 MPa 1,67 mm.s ⁻¹ S (m ² .g ⁻¹)	170 MPa 0,0167 mm.s ⁻¹ S (m ² .g ⁻¹)	170 MPa 1,67 mm.s ⁻¹ S (m ² .g ⁻¹)
1,4	1,39	1,42	1,44	1,37
14	1,39	1,43	1,42	1,35
140	1,38	1,44	1,38	1,33
1400	1,35	1,38	1,37	1,31

Tableau II.24 : évolution de la surface spécifique en fonction de la pression appliquée et de la durée du palier de compression à différentes vitesses.

Ainsi, la plupart des phénomènes de type cinétique rencontrés semblent provenir du mécanisme de déformation plastique.

A.3.3. Etude du cycle de compressibilité

Les cycles de compressibilité sont obtenus sur les produits purs, sans utilisation de lubrifiant, et corrigés des déformations du poinçon et de la presse (Annexe II.6). La vitesse de montée en pression est de 0,0167 mm.s⁻¹ et la vitesse de descente en pression de 1,67 mm.s⁻¹.

Le début d'un cycle se situe pour une force d'enfoncement du poinçon supérieur de 50 N (soit environ 0,6 MPa).

La pression de consolidation maximale pour chacune des poudres est de 350 MPa. La masse des poudres est toujours de 0,25 g par comprimé.

Les énergies spécifiques (E_{S2} et E_{S3}) caractéristiques de la compressibilité et de l'énergie perdue par déformation élastique sont données dans le tableau II.25.

Produits	E_{S2} (J.g ⁻¹)	Ecart E_{S2} (J.g ⁻¹)	E_{S3} (J.g ⁻¹)	Ecart E_{S3} (J.g ⁻¹)	RE (%)	Ecart sur RE
Tab	25,7	± 0,5	0,7	± 0,1	2,1	± 0,5
Tab < 125	26,7	± 0,3	1,3	± 0,6	3,6	± 0,5
KS	34,1	± 0,2	2,5	± 0,1	2,0	± 0,5
KS2	8,4	± 0,5	6,3	± 1,0	4,9	± 1
S1	26,3	± 0,1	0,6	± 0,1	1,9	± 0,5
S2	25,5	± 0,3	0,7	± 0,1	2,1	± 0,5
S3	27,3	± 0,1	0,8	± 0,4	2,0	± 0,5

Tableau II.25 : énergies spécifiques de compression, E_{S2} et E_{S3} , et recouvrances élastiques (RE) de divers produits à 350 MPa.

La poudre KS présente la plus forte énergie de densification E_{S2} ; les lactoses et les saccharoses ont des énergies de densification comparables. Le produit KS2 a une énergie de densification extrêmement faible et présente une très forte perte d'énergie par déformation élastique E_{S3} . La recouvrance élastique est la plus forte pour ce produit. En fait, le KS2 se comprime facilement, la porosité étant quasi nulle au-delà de 50 MPa. Il est par conséquent inutile de réaliser un cycle de compression jusqu'à 350 MPa. Cet exemple illustre un des problèmes de l'interprétation des cycles de compressibilité. Au lieu de comparer des produits à pression maximale constante, il est certainement plus judicieux de réaliser des expériences à porosité finale (sous contrainte) constante ou à dureté finale constante, c'est-à-dire à pression finale variable.

A.3.4. Conclusion

Les modèles développés ont permis une meilleure interprétation des résultats expérimentaux, aussi bien d'un point de vue thermodynamique que cinétique.

B. Cohésion des produits

Les mesures de cohésion seront réalisées sur les produits vus dans la partie A. de ce chapitre. Une description du test utilisé sera présentée, puis nous verrons les différents types de rupture des compacts organiques. Enfin, une interprétation « thermodynamique » et cinétique, en cohérence avec les résultats décrits pour d'autres propriétés, sera présentée.

B.1. Description des mesures de résistance à la rupture. Mode opératoire

Plusieurs mesures de résistance à la rupture sont actuellement utilisées en pharmacie galénique :

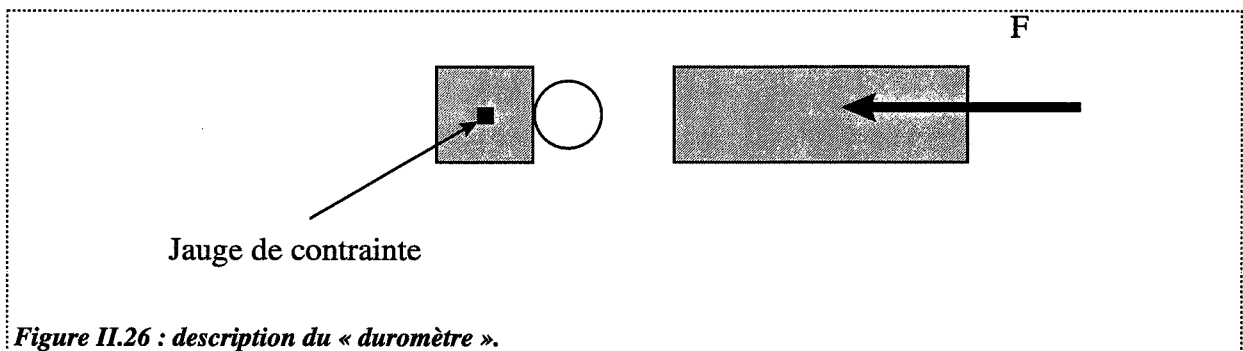
- ☛ la mesure en traction, par compression diamétrale, dite aussi « test brésilien »,
- ☛ la mesure en flexion trois points,
- ☛ la mesure par compression radiale.

Nous utiliserons seulement la première mesure. Le choix de cette mesure résulte de sa facilité d'utilisation, en laboratoire comme en contrôle industriel, sur les comprimés que nous réalisons, et dont les dimensions sont typiquement de 10 mm de diamètre et de 2 à 3 mm d'épaisseur.

La flexion trois points, empruntée au domaine des matériaux, s'effectue sur des barrettes parallélépipédiques, c'est-à-dire de forme bien différente de celle de nos échantillons. Elle permet d'accéder au K_{IC} , caractéristique de la ténacité du matériau.

La mesure par compression radiale, empruntée à la mécanique des sols, consiste à appliquer une force continûment croissante à un comprimé ou à un compact dans la direction de consolidation jusqu'à sa rupture. Le rapport entre la hauteur du compact et son diamètre doit être compris entre 1,5 et 2, afin que les effets de bord soient négligeables et que la densité du compact reste relativement uniforme. Nos échantillons ne respectent pas cette dernière condition puisque dans le cas le plus favorable le rapport H/D ne dépasse pas 0,3. Il n'est donc pas possible d'appliquer ce test avec nos comprimés.

La mesure par compression diamétrale est réalisée sur un « duromètre » VK 200 commercialisé par Vankel industries. Un déplacement continûment croissant est appliqué dans la direction perpendiculaire à celui de la consolidation jusqu'à la rupture du comprimé. La force nécessaire à la rupture est générée par le mouvement d'une des deux mâchoires. Une jauge de contrainte est placée sur la mâchoire immobile permettant de détecter la force de rupture F (N) (figure II.26). La mâchoire mobile a une vitesse constante de 200 mm.min^{-1} .



La résistance à la rupture R (MPa) est donnée par la relation reprise par Fell :

$$R = \frac{2 F}{\pi D e} \quad (\text{II.8})$$

où : D est le diamètre du comprimé (mm),
 e est son épaisseur (mm).

B.2. Identification du mode de rupture

Deux modes de rupture ont été mis en évidence : inter et intragranulaire. Le mode intergranulaire prédomine aux basses pressions tandis que le mode intragranulaire est majoritaire aux fortes pressions.

B.2.1. Rupture intergranulaire (MEB)

La figure II.27 souligne le mode de rupture préférentiel pour deux produits (saccharose, PVP), le mode intergranulaire. Les grains de PVP (a) sont individualisés et ont le même aspect que sous forme de poudre (figure II.9.e). Les grains de S2 (b) restent globalement visibles et entiers. Cependant, apparaissent quelques zones de rupture transgranulaire qui conduisent à des amas informes.

Un mélange de S1/PVP soumis à la rupture apparaît sous le mode intergranulaire même pour les grains de S1. En fait, le rapport de taille entre grains défavorise le contact entre grains de saccharose. Les liaisons PVP-S1 ou PVP-PVP sont majoritaires en nombre devant des liaisons S1-S1. La micrographie (c) indique que les liaisons PVP-S1, sous la pression considérée, sont très faibles.

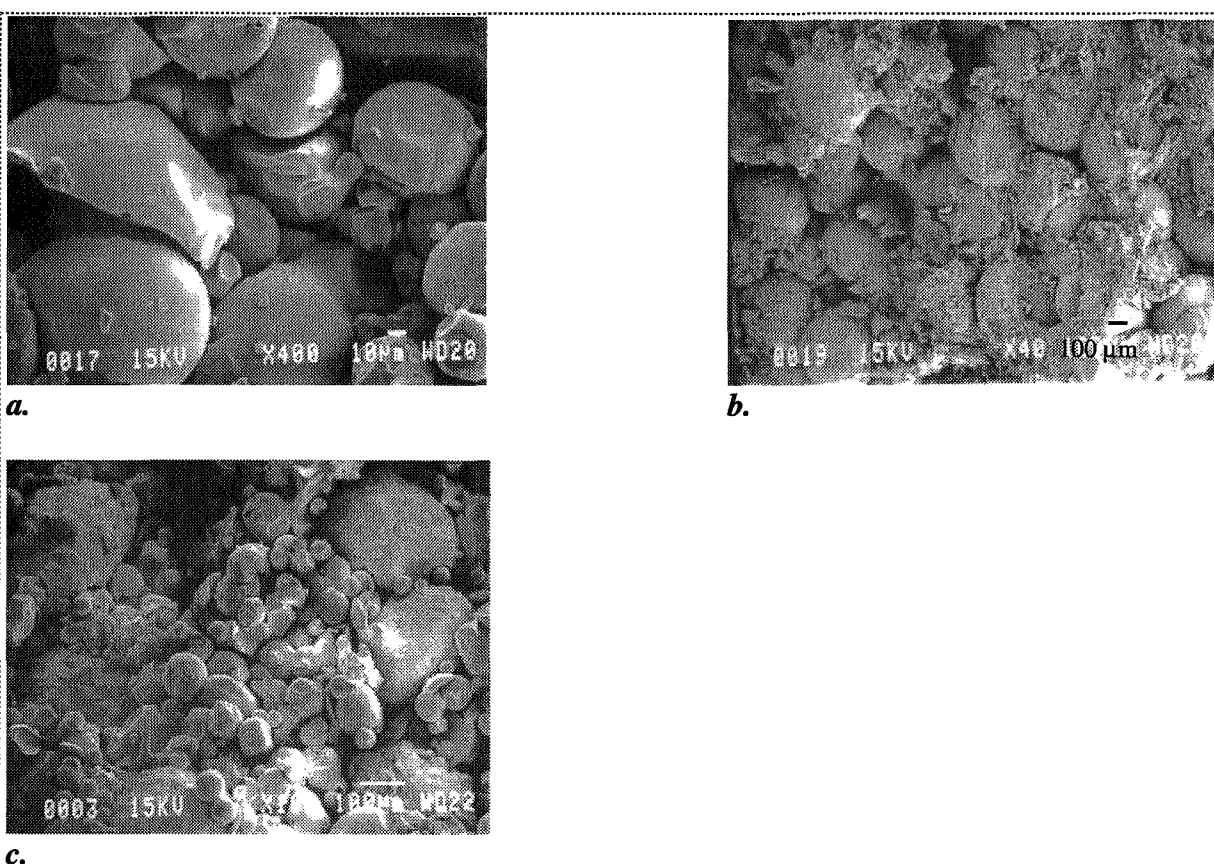


Figure II.27 : observation par microscopie électronique à balayage de rupture intergranulaire de comprimés de PVP (a), S2 (b) et d'un mélange S1/PVP (50/50 en fraction volumique (c)) dont la pression de consolidation est de 18 MPa.

B.2.2. Rupture intragranulaire (MEB)

Pour des pressions plus élevées, 108 MPa, le mode transgranulaire devient le mode de rupture prédominant (figure II.28), avec la présence de plans de clivage très nets.

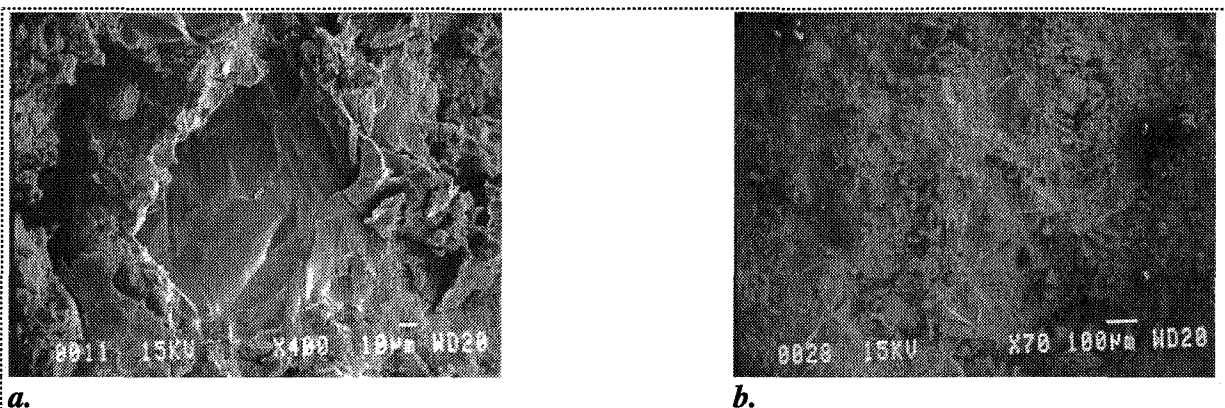


Figure II.28 : observation par microscopie électronique à balayage de plans de clivage pour des ruptures de comprimés de S1 dont la pression de consolidation est de 108 MPa, pour deux agrandissements.

B.3. Etude de type « thermodynamique »

Nous nous intéressons aux évolutions de résistances à la rupture en fonction de la pression de consolidation ou de la porosité selon deux types d'approche : Leuenberger et Ryshkevitch.

B.3.1. Résultats et interprétations avec l'approche de Leuenberger

Nous présentons dans l'Annexe II.7, les évolutions des résistances à la rupture pour les produits déjà vus en fonction du produit de la densité relative par la pression de consolidation.

L'ajustement est obtenu grâce à l'équation (I.60). Celui-ci est très correct pour les produits KS, KS2 et PVP où nous observons la présence d'un palier, dont la valeur est celle du paramètre R_{∞} .

Pour les saccharoses et le Tab, la valeur R_{∞} est une extrapolation.

Le tableau II.26 résume les différentes valeurs des paramètres R_{∞} et A des produits étudiés.

La valeur R_{∞} est un paramètre intrinsèque d'un composé. Ainsi pour S1, S2 et S3, une valeur similaire est obtenue pour une pression très grande, contrairement aux pressions plus basses (< 300 MPa), où de fortes différences de résistance à la rupture sont notées entre chaque saccharose.

Les résistances R_{∞} du KS et KS2 sont faibles. Le KS2 a une valeur qui est un peu plus élevée que celle du KS grâce à la présence d'acide stéarique qui améliore la cohésion globale.

Produits	S1	S2	S3	Tab	KS	KS2	PVP
R_{∞} (MPa)	7,30	7,24	6,51	6,67	1,76	2,71	8,31
Erreur (MPa)	1,21	0,82	0,74	0,60	0,01	0,03	0,60
A (MPa ⁻¹)	0,0028	0,0037	0,0064	0,0029	0,0290	0,0440	0,0056
Erreur (MPa ⁻¹)	0,0008	0,0008	0,0019	0,0006	0,0009	0,0016	0,0012

Tableau II.26 : paramètres du modèle de Leuenberger pour divers produits.

La PVP présente la plus forte résistance ($R_{\infty} > 8$ MPa). Par conséquent, des ajouts dans des formulations de ce composé, doivent a priori (si de plus le paramètre A est élevé) aider à la cohésion du mélange. Nous vérifierons dans le Chapitre IV si cette assertion est exacte.

Le paramètre A, susceptibilité à acquérir de la cohésion, est un des paramètres quantifiant l'aptitude d'une poudre à être plus cohésive sous l'effet d'une contrainte. Une forte valeur de A traduit une plus grande facilité à obtenir de la cohésion sous faible pression.

KS2 est le produit qui acquiert le plus de cohésion aux faibles pressions, suivi par KS.

L'influence de la taille initiale sur ce paramètre est visible. Nous développerons ce point au paragraphe B.3.3.

Le paramètre A est une grandeur analogue à K_r pour la porosité. Une forte aptitude à la compressibilité se traduit par une forte aptitude à l'acquisition de cohésion, conformément aux relations entre la porosité et la résistance à la rupture, comme par exemple celle de Ryshkevitch.

B.3.2. Résultats et interprétations avec l'approche de Ryshkevitch

Nous présentons dans l'Annexe II.8, les évolutions des résistances à la rupture en fonction de la porosité correspondante. L'ajustement est obtenu avec l'équation (I.61). Les valeurs des paramètres de cette équation (R_{∞} et γ) sont données dans le tableau II.27.

Produits	S1	S2	S3	Tab	KS	KS2	PVP
R_{∞} (MPa)	7,24	7,60	8,00	7,17	1,83	2,37	21,00
Erreur (MPa)	0,3	0,52	0,29	0,14	0,11	0,11	4,40
γ	15,6	13,5	11,6	13,9	2,5	7,0	15,3
Erreur	1,1	1,8	0,9	1,3	0,7	0,7	2,9

Tableau II.27 : paramètres de l'équation de Ryshkevitch pour divers produits.

Les extrapolations à porosité nulle de R_∞ sont en accord avec les résultats obtenus par la relation de Leuenberger, sauf pour la PVP. En fait, nous obtenons R_∞ pour une porosité relaxée finale supérieure à 6%. Nous pouvons émettre trois hypothèses pour expliquer le fait que la porosité résiduelle n'est pas inférieure à 6%, même pour des pressions très élevées :

- ☛ soit la masse volumique de la poudre n'est pas exacte,
- ☛ soit il y a de la porosité intragranulaire,
- ☛ soit sous forte pression, la porosité nulle est atteinte ($n \approx 0$) et un phénomène de relaxation élastique intervient.

Nous privilégions, a priori, la dernière possibilité, mais seule une vérification expérimentale pourrait le confirmer.

B.3.3. Influence de la taille des grains initiaux

Les résistances mécaniques des divers saccharoses sont mesurées en fonction de la pression appliquée. Les porosités correspondantes sont données par la figure II.17.

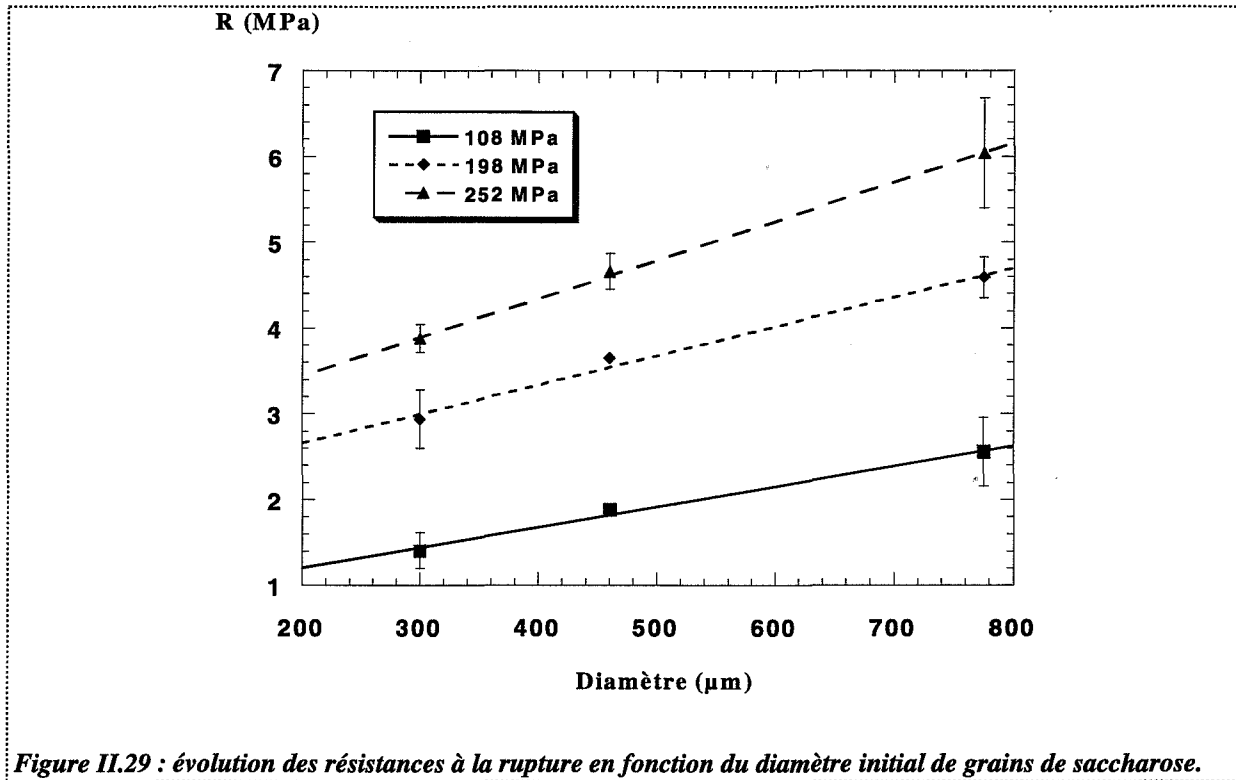
Pour les saccharoses S1, S2 et S3, une augmentation linéaire de la résistance à la rupture est observée en fonction du diamètre des grains initiaux pour des pressions supérieures à 100 MPa (figure II.29). Pour des pressions faibles (< 36 MPa), l'évolution précédente est plus difficile à cerner. Les erreurs de mesures sont fortes car les résistances présentent de faibles valeurs. En revanche pour des pressions très élevées (> 300 MPa), les différences de résistances sont plus faibles, de même que les variations de porosités : dans ce domaine, la densification maximale est atteinte. De même, il existe une forte dépendance linéaire pour un produit entre la résistance à la rupture et la pression appliquée dans le domaine indiqué.

A 252 MPa, la résistance à la rupture des comprimés issus de la fraction 710-850 μm est 50% plus élevée que celle des comprimés issus de la fraction 255-350 μm .

Nous proposons d'établir une nouvelle expression de R , moins empirique que celle de Ryshkevitch, reposant sur des considérations physiques.

Nos comprimés subissent lors du test mécanique une rupture diamétrale. Cette rupture peut être de deux types différents : rupture intergranulaire ou rupture intragranulaire.

D'après nos études, les deux types de rupture ont été mis en évidence. Sous basses pressions (quelques dizaines de MPa), les contacts entre grains constituent les points fragiles du comprimé. En revanche, sous fortes pressions (supérieures à 100 MPa), les contacts deviennent plus résistants que la partie centrale et la fracture se propage ainsi au milieu des grains. Bien entendu, les deux mécanismes de rupture coexistent, et les zones de pression indiquées représentent les plages dans lesquelles un des deux mécanismes est prédominant.



Les expressions suivantes sont données pour le mécanisme de rupture intragranulaire, prépondérant avec les systèmes granulaires sous fortes pressions. Mais l'autre mécanisme de rupture peut être traité selon une méthode analogue.

L'énergie globale E (J) (somme des énergies permettant d'effectuer une rupture intragranulaire) nécessaire à la rupture diamétrale du comprimé est exprimée par :

$$E = S_f \gamma \quad (\text{II.9})$$

où : S_f est la surface de fracture totale (m^2),
 γ est l'énergie surfacique moyenne entre deux plans de l'édifice cristallin ($\text{J} \cdot \text{m}^{-2}$).

L'expression de S_f , l'aire totale de la surface de fracture aura la forme suivante :

$$S_f = D e C_{2D} f_r \quad (\text{II.10})$$

avec D et e respectivement le diamètre (m) et l'épaisseur (m) du comprimé. C_{2D} est la compacité à deux dimensions et f_r un coefficient de rugosité que nous considérons par la suite constant quels que soient le produit utilisé et la pression appliquée. Ce coefficient aura pour valeur 2, car nous admettons que la rugosité à une dimension vaut $\sqrt{2}$.

Les relations stéréométriques [9] permettent d'établir que les compacités à deux (C_{2D}) ou trois dimensions (C_{3D}) sont identiques.

Relation énergie de cohésion/résistance à la rupture :

Posons que l'énergie surfacique γ est égale au rapport :

$$\gamma = \frac{F}{e} \quad (\text{II.11})$$

où F désigne la force de rupture.

D'où :

$$E = F D C_{3D} \text{ fr} \quad (\text{II.12})$$

Par ailleurs, des relations (II.8) et (II.11), l'expression suivante est obtenue :

$$\gamma = R \frac{\pi D}{2} \quad (\text{II.13})$$

permettant d'écrire :

$$E = \frac{\pi}{2} D^2 e C_{3D} \text{ fr} R \quad (\text{II.14})$$

Le produit $e C_{3D}$ est constant quand P varie car la surface du comprimé est imposée. Donc E et γ varient comme la résistance à la rupture, et S_f reste constant.

L'aire de la surface de fracture n'évolue ni avec la pression appliquée, ni avec la taille des grains considérés pour les échantillons de saccharose : elle vaut $4,0 \cdot 10^{-5} \text{ m}^2$ (l'écart type sur 12 valeurs donne une erreur inférieure à 2% de la valeur). L'énergie surfacique γ et l'énergie de fracture présentent les mêmes évolutions avec la pression ou la taille des grains que la résistance à la rupture. Plus la pression et la taille des grains sont élevées (dans les gammes étudiées), plus l'énergie mise en jeu pour casser diamétralement le comprimé est forte.

A pression externe identique, les gros grains subissent une force et une contrainte plus importantes que celles des grains plus petits, comme l'indiquent les expériences sur les réseaux de contrainte par photoélasticimétrie sur des ensembles « monotailles » ou « bitailles » [10].

Une résistance à la rupture plus forte, lorsque les grains sont plus gros, pourrait être le résultat de ces forces plus élevées conduisant à des cohésions supérieures pour les gros grains.

La figure II.30 présente l'évolution atypique de la résistance à la rupture de saccharose en fonction du diamètre initial des grains à 252 MPa. Pour un diamètre inférieur à $170 \mu\text{m}$, la résistance augmente lorsque la taille initiale des grains diminue. Au contraire, pour des diamètres initiaux supérieurs à $170 \mu\text{m}$, une augmentation continûment linéaire de la résistance avec la taille des grains initiaux est observée. Nous devons, à l'évidence, admettre soit l'existence de mécanismes de rupture différents, soit envisager une modification structurale des petits grains ($< 170 \mu\text{m}$ de diamètre). Nous penchons pour la deuxième

solution pour deux raisons. D'une part, les micrographies des ruptures ne sont pas différentes selon la zone considérée et d'autre part, comme nous l'avons déjà évoqué, les petits grains sont obtenus par dissolution de grains plus gros. Or, le procédé de fabrication de ces granulés consiste à enrober un noyau de sucre par une solution de saccharose et d'amidon. Ainsi, il est possible d'avoir une composition différente pour les petits grains, où seul le noyau primaire de saccharose subsiste.

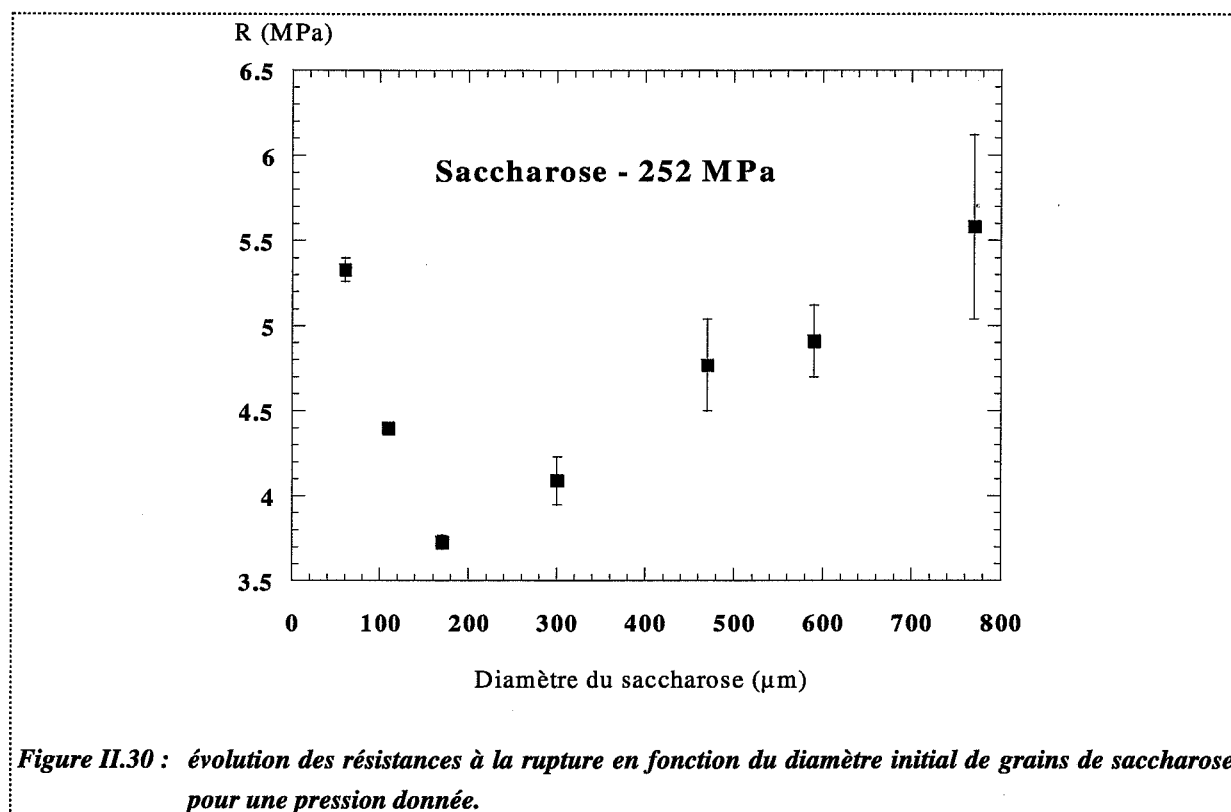


Figure II.30 : évolution des résistances à la rupture en fonction du diamètre initial de grains de saccharose pour une pression donnée.

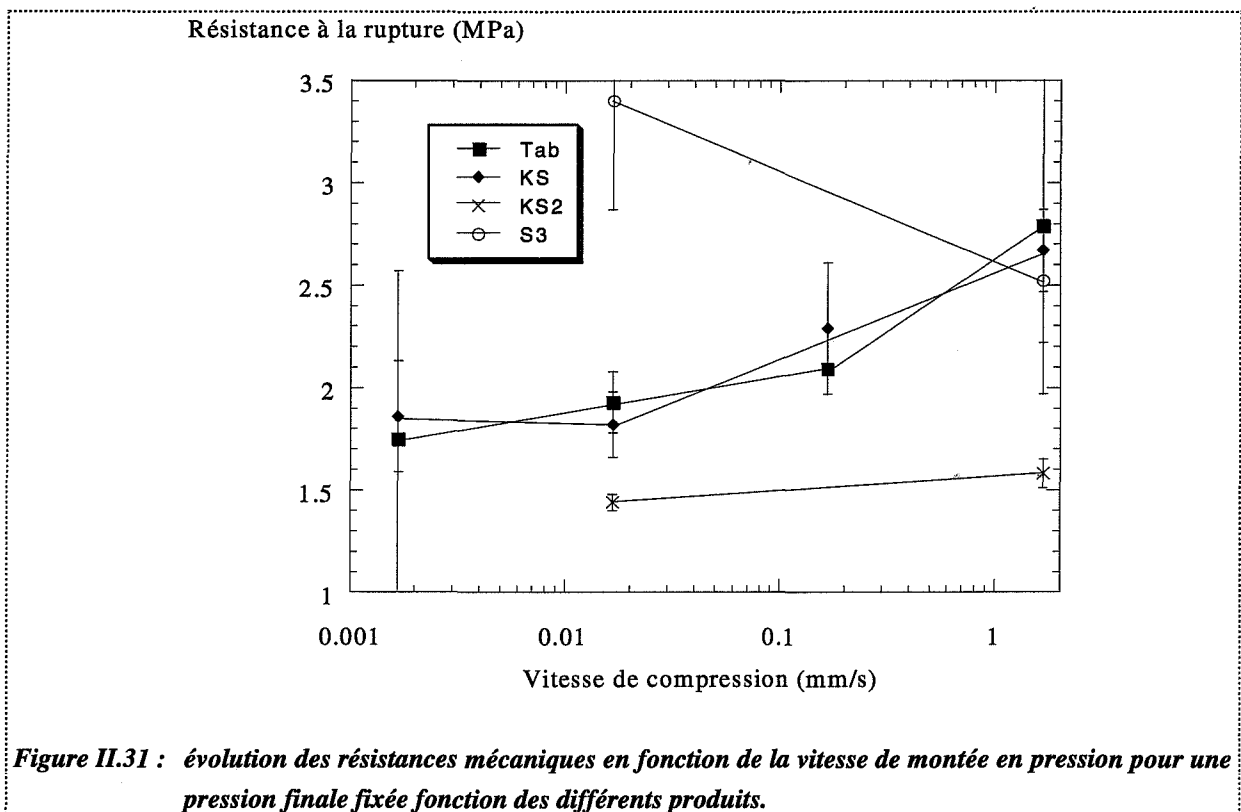
B.4. Etude de type « cinétique »

B.4.1. Influence de la vitesse

Les résistances mécaniques des produits, dont l'évolution de porosité avec la vitesse de compression est donnée sur la figure II.21, sont présentées figure II.31.

Les évolutions des résistances à la rupture de S3, KS et KS2 se font dans le sens inverse à celles des porosités (conformément aux relations entre la porosité et la résistance mécanique).

Pour le Tab, les résistances à la rupture sont globalement constantes (conformité avec l'évolution de porosité), sauf pour une vitesse de compression de $1,67 \text{ mm.s}^{-1}$, où une valeur plus élevée que pour des vitesses plus faibles est observée. Mais ce point est entaché d'une erreur très importante et ne doit pas être pris en compte.



B.4.2. Influence du palier de compression isobare

☛ Pour le saccharose (S3) :

Les résistances mécaniques suivent une évolution inverse de celle de la porosité (Annexe II.6, figure A.II.6.1). Lorsque la porosité diminue avec la durée de compression, une augmentation de la résistance à la rupture est observée.

Tout se passe comme si une durée élevée du palier de compression (à la pression P1) permettait d'obtenir des pressions plus élevées que P1 à durée plus courte. A titre indicatif, nous donnons dans le tableau II.28 la pression correspondante, fictive, à certaine durée de compression sous une pression P1 fixée. Les valeurs de pression sont obtenues par calibration sur la courbe porosité-pression modélisée pour une durée de compression de 1,4 seconde. Ainsi, par exemple, une pression de 270 MPa maintenue pendant 1400 secondes équivaut à une pression fictive de 676 MPa maintenue 1,4 seconde.

La figure A.II.6.2, Annexe II.6, traduit la corrélation, porosité-résistance mécanique, de Ryshkevitch, appliquée pour tous les points (quelle que soit la durée de compression). Les valeurs des deux paramètres (tableau II.29) traduisent réellement une corrélation R (ϵ) dans laquelle le facteur temps n'intervient plus.

Durée du palier de compression (s)	P1 = 36 (MPa)	P1 = 108 (MPa)	P1 = 180 (MPa)	P1 = 270 (MPa)	P1 = 360 (MPa)
1,4	38	99	195	260	377
14	43	117	260	337	404
140	47	154	353	525	516
1400	48	157	461	676	663

Tableau II.28 : états correspondant à des états intermédiaires obtenus à différentes pressions en fonction de la durée du palier de compression.

R_{∞} (MPa)	$9,0 \pm 1,2$
γ	$12,1 \pm 0,6$

Tableau II.29 : valeurs des paramètres R_{∞} et γ .

De même que pour la porosité, des écarts de résistance ($R_{0P} - R_{\infty P}$) sont obtenus expérimentalement avec la pression appliquée. Ces écarts sont représentés sur la figure II.25 avec un ajustement correspondant à la relation suivante :

$$\Delta R(P) = R_{0P} (e^{\gamma \Delta \epsilon(P)} - 1)$$

avec : R_{0P} : la résistance mécanique (MPa) sous la pression P avec une durée de compression très courte,

$\Delta \epsilon(P)$: la variation d'écarts de porosité avec la pression de consolidation. Un polynôme du troisième degré convient bien à l'ajustement.

☛ Pour le tabletose :

Les résistances mécaniques ont des évolutions moins nettes que pour le saccharose (Annexe II.6, figure A.II.6.3). Les fluctuations de mesure sont importantes. Ceci provient vraisemblablement de problèmes liés au clivage. Notons par ailleurs qu'aucun lubrifiant n'a été utilisé, ce qui augmente ces problèmes. Compte tenu de ces considérations, les résistances mécaniques semblent indépendantes de la durée du palier. Il est vrai que l'évolution de porosité reste assez faible pour ce produit. Néanmoins, il est possible d'appliquer une corrélation de Ryshkevitch, pour laquelle la valeur du paramètre R_{∞} est de 7 MPa et celle de γ de 15 (Annexe II.6, figure A.II.6.4).

La figure A.II.6.3, Annexe II.6, présente également l'ajustement obtenu avec la relation généralisée de Ryshkevitch. L'origine des écarts a déjà été discuté pour le S3.

☛ Pour le KS2 :

Avec le temps, la porosité et la résistance du compact évoluent en sens inverse. La figure A.II.6.6, Annexe II.6, traduit la corrélation porosité-résistance mécanique de Ryshkevitch pour laquelle la valeur du paramètre R_{∞} est de 2,33 MPa et celle de γ de 10,7.

La figure A.II.6.5, Annexe II.6, présente également l'ajustement obtenu avec la relation généralisée de Ryshkevitch.

☛ Pour le KS :

Les évolutions des résistances mécaniques sont pour ce produit délicates à interpréter (Annexe II.6, figure A.II.6.7). Sous pression et vitesse faibles (50 MPa, $0,0167 \text{ mm.s}^{-1}$), le laminage est net. Pour une vitesse élevée ($1,67 \text{ mm.s}^{-1}$), compte tenu des écarts types, les résistances mécaniques sont pratiquement constantes. A 170 MPa et une vitesse de montée en pression de $0,0167 \text{ mm.s}^{-1}$, la porosité et les résistances mécaniques évoluent en sens inverse. Pour de fortes vitesses de compression ($1,67 \text{ mm.s}^{-1}$), les évolutions sont différentes. Notons que les résistances pour de faibles vitesses ($R_{\infty} = 3,9 \text{ MPa}$) sont supérieures à celles obtenues aux fortes vitesses ($R_{\infty} = 3,0 \text{ MPa}$), même si dans ce dernier cas, les porosités sont plus faibles (corrélation de Ryshkevitch, figure A.II.6.8, Annexe II.6).

B.5. Conclusion

Nous avons mis en évidence les deux types de rupture :

- ☛ intergranulaire à basse pression,
- ☛ intragranulaire à forte pression.

Un assez bon accord expérimental et théorique apparaît globalement, même si l'influence de la taille des grains est difficile à interpréter.

Conclusion du chapitre

Du point de vue thermodynamique, notre modèle « Heckel généralisé » apporte une meilleure interprétation des résultats expérimentaux et des mécanismes liés à la disparition de porosité. Ce modèle globalise les différents phénomènes de la compaction sous la forme de deux constantes K_r et a . Nous avons développé un second modèle, reliant à la fois les évolutions de porosité et des surfaces spécifiques, permettant de distinguer deux phénomènes classiquement présents en compression de poudres pharmaceutiques, la fragmentation et la déformation plastique. Ce modèle pertinent complète le premier modèle développé en apportant des informations essentielles à l'échelle granulaire sur les mécanismes de compression, et en les quantifiant par des constantes caractéristiques.

Du point de vue cinétique, tous les produits étudiés présentent des similitudes. Dans chacun des cas, la porosité diminue avec la durée de compression, et l'écart de porosité évolue selon

une loi polynomiale (le plus souvent un polynôme du second degré donne de bons ajustements). L'écart maximum de porosité semble dépendre de la texture du produit étudié. Deux catégories peuvent être distinguées (tableau II.30).

Produits	Répartition granulométrique	Ecart de porosité maximal
Tab	0-500 μm (polydisperse)	1,8%
KS	0-500 μm (polydisperse)	3,2%
KS2	500 μm (monodisperse)	5%
S3	800 μm (monodisperse)	5%

Tableau II.30 : influence de la taille des grains sur l'écart de porosité.

Des produits monodisperses produisent des écarts plus grands que des produits polydisperses.

Les écarts maximaux de porosité correspondent à des porosités de l'ordre de 8-11%, obtenues à des pressions où chaque produit étudié présente un comportement nettement plastique (y compris le KS2 très plastique autour de 20 MPa).

Les résistances mécaniques évoluent le plus souvent comme la compacité, *sauf pour des cas particuliers où des phénomènes de laminage et de clivage ont été mis en évidence*. La corrélation de Ryshkevitch donne de bons résultats.

La durée de compression joue comme si une pression fictive plus élevée était appliquée pendant une très courte durée. Cependant, l'étude des surfaces spécifiques nous conduit à conclure que les mécanismes de compression à pression de consolidation constante sont différents d'une étape de compression à vitesse donnée (même si dans les deux cas les valeurs de résistance et de porosité sont identiques).

L'évolution de la constante cinétique k_{1P} regroupe différents phénomènes se produisant lors de la compression. Nous avons distingué trois domaines prédominants :

- ☛ celui des basses pressions pour lequel le phénomène de fragmentation intervient majoritairement (constante k_{1F}),
- ☛ celui des très hautes pressions pour lequel seul le phénomène de déformation plastique intervient (constante k_{1DP}),
- ☛ un domaine de pression intermédiaire où les deux phénomènes coexistent.

Pour le tablettose, la constante k_{1P} ne varie pas avec la pression, et nous avons identifié k_{1P} à k_{1DP} .

Enfin, les phénomènes de laminage rencontrés sur le KS empêchent toute interprétation.

Chapitre III

Modélisation de la compressibilité et de la cohésion de mélanges binaires

Introduction

L'art du formulateur consiste à choisir les excipients capables de corriger les faiblesses du principe actif et de donner au comprimé un ensemble de propriétés optimales.

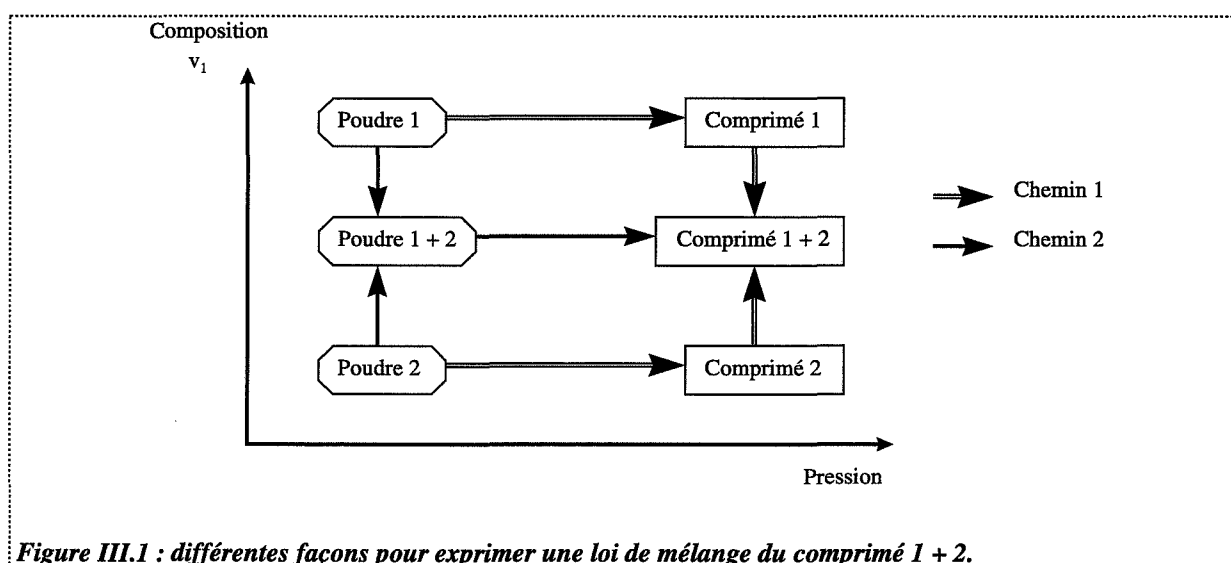
L'étude du comportement de produit pur en fonction des conditions de compression, bien que nécessaire, n'est pas suffisante. Il est en effet indispensable de disposer de données concernant le mélange et surtout d'une loi de mélange permettant de s'affranchir d'un trop grand nombre d'expériences.

Pour déterminer une loi de mélange, l'approche la plus simple consiste à étudier le comportement de mélanges binaires puis d'étendre ces connaissances à des mélanges ternaires ou d'ordre supérieur. Nous nous limiterons à l'étude des mélanges binaires mais lorsque les lois de mélange sont simples ou les travaux antérieurs suffisamment pertinents pour des ordres supérieurs, nous les mentionnerons.

Les propriétés étudiées sont les mêmes que pour les produits purs : porosité, surface spécifique et cohésion. Dans chacun des cas, seul le point de vue « thermodynamique » sera abordé.

☛ Lois de comportement de mélanges binaires de poudres comprimées :

Pour définir une loi « thermodynamique » de mélange pour des comprimés pharmaceutiques, plusieurs approches sont possibles. Nous les résumons sur la figure III.1.



La première voie consiste à établir une loi de mélange binaire des compacts en connaissant le comportement des produits purs sous pression (chemin 1, figure III.1). Cette démarche est purement théorique car on ne peut pas expérimentalement mélanger deux compacts de produit pur pour réaliser le mélange compacté.

La seconde voie privilégie l'étude des mélanges binaires de poudre, et de leur évolution avec la pression (chemin 2, figure III.1). Dans ce cas, la loi de mélange est introduite au niveau du matériau pulvérulent non compacté, et l'influence de la pression est étudiée ensuite.

Chacune de ces approches peut être appliquée pour les diverses propriétés étudiées. Nous les avons toutes deux utilisées.

A. Etude de la compressibilité de mélanges binaires en fonction de la pression et de la composition sous état relaxé ou contraint

Ce paragraphe sera divisé en deux parties concernant respectivement les études de mélange des poudres et celles des compacts.

A.1. Etude des mélanges binaires des poudres de départ

Dans ce chapitre, nous ne nous intéressons pas aux conditions de mélangeage qui seront évoquées dans le chapitre suivant. Le comportement de mélange de poudres sera étudié pour deux propriétés : porosité et surface spécifique. Enfin, nous nous intéresserons plus particulièrement aux mélanges de poudres de diamètre différent. Ce dernier point est une introduction aux études d'influence texturale des grains initiaux sur les mélanges, et la première étape du chemin 2 (Introduction, Chapitre III).

A.1.1. Généralités

Le premier objectif est de préciser la démarche pour déterminer la loi de mélange et le choix des variables de composition pour indiquer la meilleure présentation possible des résultats.

A.1.1.1. Détermination de la masse volumique du mélange de poudre en fonction des fractions massique (X_1), molaire (x_1) et volumique (v_1)

Considérons un mélange binaire de composés 1 et 2. La masse et le volume des solides de ces deux poudres seront donnés respectivement par :

$$m = m_1 + m_2 \quad (\text{III.1})$$

et :

$$V_S = V_{S1} + V_{S2} \quad (\text{III.2})$$

D'où :

$$X_1 = \frac{m_1}{m} \quad (\text{III.3.a})$$

et :

$$1 - X_1 = \frac{m_2}{m} \quad (\text{III.3.b})$$

Le mélange est défini comme un solide fictif, la masse volumique équivalente et celles des produits purs sont données par :

$$\rho_m = \frac{m}{V_s} \quad (\text{III.4})$$

$$\rho_1 = \frac{X_1 m}{V_{s1}} \quad (\text{III.5.a})$$

et :

$$\rho_2 = \frac{(1 - X_1) m}{V_{s2}} \quad (\text{III.5.b})$$

La relation (III.2) s'écrit alors :

$$\frac{1}{\rho_M} = \frac{X_1}{\rho_1} + \frac{(1 - X_1)}{\rho_2} \quad (\text{III.6})$$

Soit :

$$\rho_M = \frac{\rho_1 \rho_2}{\rho_2 X_1 + \rho_1 (1 - X_1)} \quad (\text{III.7})$$

La fraction molaire est définie par :

$$x_1 = \frac{n_1}{n_t} \quad (\text{III.8.a})$$

et :

$$1 - x_1 = \frac{n_2}{n_t} \quad (\text{III.8.b})$$

avec : n_1' : quantité de 1 (nombre de moles),
 n_t' : quantité totale (nombre de moles), $n_t' = n_1' + n_2'$,
 M_1 : masse molaire de 1.

$$n_1' = \frac{m_1}{M_1} = \frac{m X_1}{M_1}$$

et :

$$n_2' = \frac{m_2}{M_2}$$

d'où :

$$\frac{n_1' M_1}{m} = X_1$$

La relation (III.6) s'écrit avec ces conditions :

$$\frac{(n_1' M_1 + n_2' M_2)}{\rho_M} = \frac{n_1' M_1}{\rho_1} + \frac{n_2' M_2}{\rho_2} \quad (\text{III.9})$$

En combinant (III.7) et (III.8), l'équation suivante est obtenue :

$$\rho_M = \frac{(x_1 M_1 + (1 - x_1) M_2) \rho_1 \rho_2}{\rho_2 x_1 M_1 + \rho_1 (1 - x_1) M_2} \quad (\text{III.10})$$

La fraction volumique est définie par :

$$v_1 = \frac{V_{s1}}{V_s} = \frac{m_1}{\rho_1} \frac{\rho_M}{m} = X_1 \frac{\rho_M}{\rho_1} \quad (\text{III.11})$$

D'où :

$$\rho_M = \rho_2 - (\rho_2 - \rho_1) v_1 \quad (\text{III.12})$$

Une loi linéaire simple relie la masse volumique du mélange à la fraction volumique.

A.1.1.2. Détermination de la surface spécifique du mélange de poudre

Par un calcul analogue à celui du paragraphe précédent, nous pouvons montrer que la surface spécifique des mélanges varie avec la composition de la façon suivante :

X_1 : fraction massique.

$$S_{gM} = S_{g2} + X_1 (S_{g1} - S_{g2}) \quad (\text{III.13})$$

v_1 : fraction volumique.

$$S_{gM} = S_{g2} + \frac{\rho_1 v_1}{\rho_2 - v_1(\rho_2 - \rho_1)} (S_{g1} - S_{g2}) \quad (\text{III.14})$$

x_1 : fraction molaire.

$$S_{gM} = \frac{S_{g2}}{\frac{x_1}{1-x_1} \frac{M_1}{M_2} + 1} + \frac{S_{g1}}{1 + \frac{1-x_1}{x_1} \frac{M_2}{M_1}} \quad (\text{III.15})$$

avec : S_{gM} : surface spécifique du mélange,
 S_{g1}, S_{g2} : surfaces spécifiques des produits purs,
 M_1, M_2 : masses molaires des produits purs,
 ρ_1, ρ_2 : masses volumiques des produits purs.

Notons que la surface spécifique du mélange varie linéairement avec la fraction massique. Il est donc préférable, pour les études de surface spécifique, d'utiliser cette variable de composition pour des interprétations rapides du comportement du mélange.

N.B. : bien entendu, la surface volumique S_v définie par unité de volume de solide 1 varierait linéairement avec la fraction volumique v_1 .

A.1.2. Etude de mélanges binaires de poudres de tailles différentes

De nombreux travaux ont été réalisés sur les mélanges binaires de tailles différentes, dans des domaines très variés.

A.1.2.1. Observations et interprétations antérieures à 1967

A notre connaissance, Westman et coll. [1] semblent être les premiers à s'intéresser de façon approfondie aux mélanges binaires de taille différente dans le domaine céramique. L'objectif de ces travaux consiste à obtenir avant frittage une compacité maximale du matériau. Pour cela, en utilisant des mélanges de grains de taille très différente, il est possible d'obtenir une porosité de mélange plus faible que celle des produits purs pris séparément. Une conclusion intéressante sur les produits purs est que le remplissage d'un volume très important par des petites sphères ou des sphères plus grosses ne joue pas sur la compacité si les effets électrostatiques ou de parois sont négligeables.

En d'autres termes les empilements des petites sphères ou des grosses sont identiques. La porosité pour un empilement compact de sphères monodisperses est de l'ordre de 0,36 . Les particules sont de forme sphérique et la gamme de diamètres étudiée est assez large [90 μm - 8000 μm].

Westman traduit les données (porosité ou compacité) obtenues sur les mélanges binaires en diagramme (figure III.2) dont l'abscisse est la fraction volumique en petite sphère et dont l'ordonnée correspond à une valeur V_{West} égale à :

$$V_{\text{West}} = \frac{100}{100 - \% \text{ vide}} \quad (\text{III.16})$$

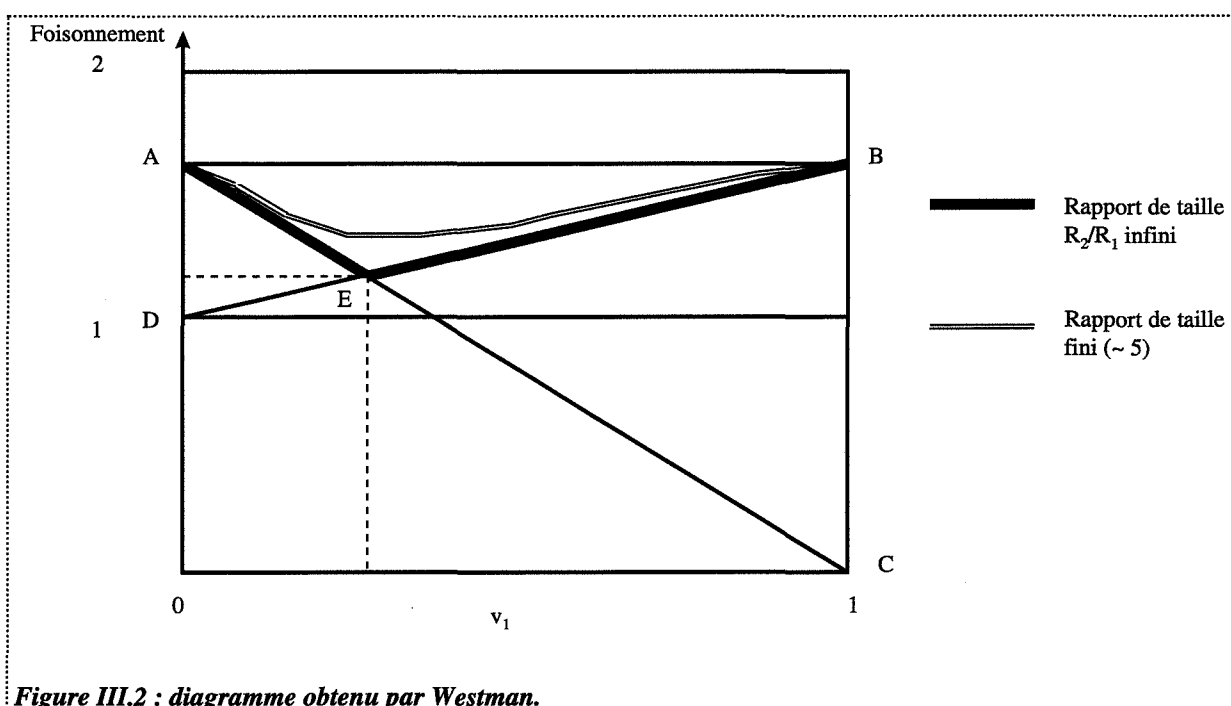


Figure III.2 : diagramme obtenu par Westman.

V_{West} n'est autre que le foisonnement décrit par Ben Aïm [7] au paragraphe suivant. La ligne horizontale $V_{\text{West}} = 1$ indique la partie solide des produits purs ou des mélanges (soit l'inverse de la compacité). La distance de cette horizontale à la courbe V_{West} donne le volume poreux des différents mélanges.

Lorsque le rapport de taille R_2/R_1 tend vers l'infini, le « foisonnement » des mélanges suit les droites (AE) et (BE). Si les tailles sont du même ordre de grandeur, le « foisonnement » du mélange est au-dessus des segments (AE) et (BE) (et en dessous de (AB)) et décrira un V moins marqué que dans le cas précédent.

Ultérieurement, Westman [2] décrit par une relation empirique les évolutions des foisonnements de mélange binaire en fonction du rapport de taille R_2/R_1 .

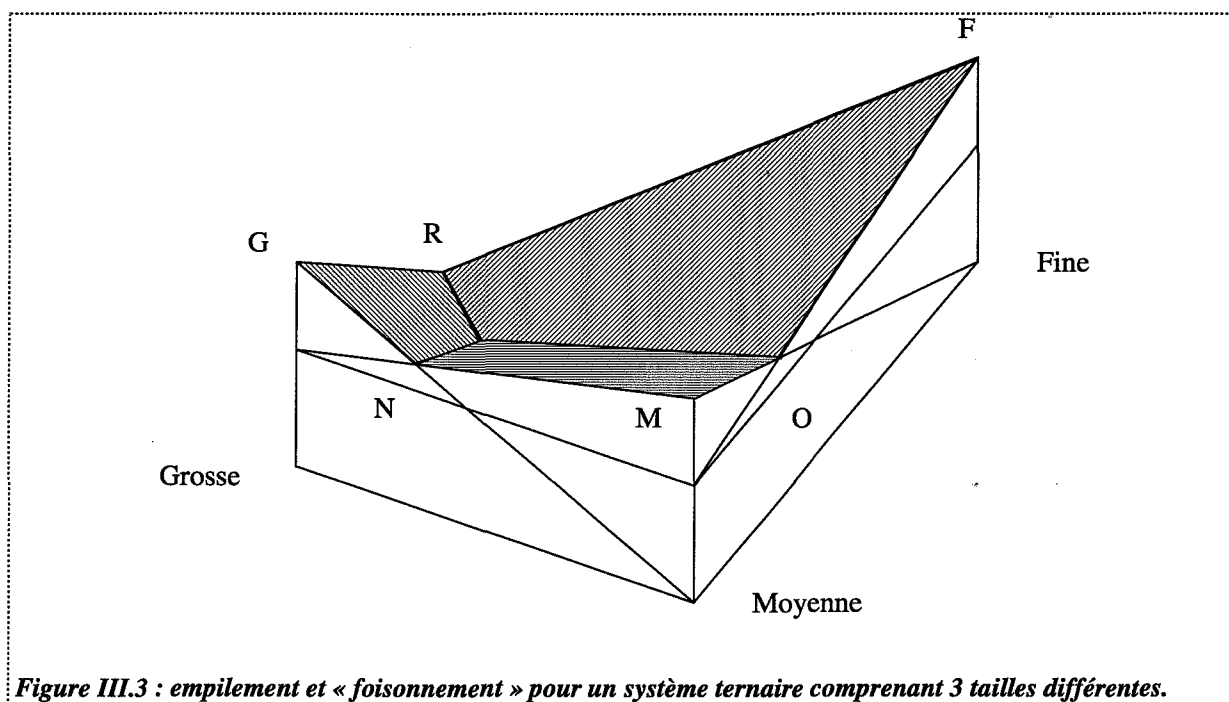


Figure III.3 : empilement et « foisonnement » pour un système ternaire comprenant 3 tailles différentes.

Si maintenant un troisième composé est introduit, il suffit de traiter 3 binaires en parallèle. En supposant que les composés ont des diamètres très éloignés (hypothèse du rapport des rayons très grand $R_1 \gg R_2 \gg R_3$ et $\frac{R_1}{R_2} \gg \frac{R_2}{R_3}$), il est alors possible de déterminer pour chaque binaire (figure III.3) le « foisonnement » minimum (R, N, 0). Les trois plans (RNG), (FR0) et (NM0) se couperont en un point Q, minimum de porosité pour le mélange ternaire considéré. Les coordonnées de ce point sont faciles à obtenir et permettent de connaître la composition conduisant à une compacité maximale.

D'après ce modèle très hypothétique, les porosités minimales pour des mélanges de différentes tailles sont données dans le tableau III.1.

Nombre de produits (de taille différente)	1	2	3	4	5
Porosité (%)	37,7	14,2	5,4	2,0	0,8

Tableau III.1 : porosité minimale pour des mélanges de différentes tailles (d'après Westman) : $R_1 \gg R_2 \gg R_3 \gg R_4 \gg R_5$.

Le mélange à 3 constituants est issu du mélange 1-2 et du composé 3. Le minimum de porosité pour un mélange binaire et un rapport de taille infini se situe vers 0,3 en fraction volumique en petites sphères.

A la même époque, Tickell et coll. [3] réalisent des mélanges binaires dont les produits purs ont des tailles différentes et étudient la porosité correspondante pour une application dans le

domaine pétrolier. Les conclusions obtenues sont identiques à celles de Westman et coll., à savoir que la compacité pour des binaires dont les produits purs ont des tailles différentes est plus forte que la compacité des produits monodisperses et que la compacité maximale se situe pour des fractions volumiques en petites sphères vers 0,3. Le minimum de porosité est d'autant plus net que le rapport des diamètres R_2/R_1 est élevé.

Un traitement théorique, établi par Furnas [4], peu avant la publication des résultats de Westman, permet d'arriver aux mêmes conclusions.

Yerazunis [5] s'est attaché, au cours des années 60, à interpréter par des modèles l'évolution d'une seule branche du V située dans la gamme [0,3 - 1] de la fraction volumique en petites sphères, en fonction du rapport de taille R_2/R_1 .

A.1.2.2. Modélisation de Ben Aïm

Les travaux de Ben Aïm [6, 7] reprennent les travaux précédents de Westman et les généralisent. Nous les présentons dans l'Annexe III.1.

A.1.2.3. Modélisation de Dodds

J. Dodds, depuis 1975 [16], s'applique à décrire un modèle, basé sur des considérations de géométrie statistique, expliquant les diminutions de porosité de mélanges binaires dont les constituants ont des tailles différentes.

L'hypothèse de base consiste à construire des tétraèdres en joignant les centres des sphères en contact (1 ou 2). Pour un mélange binaire, il existe cinq types de tétraèdre (1111, 1112, 1122, 1222, 2222), dont la porosité est facilement calculée. En connaissant la composition du mélange, il est possible d'établir la proportion de chaque tétraèdre dans le milieu et de calculer une porosité globale. La figure III.4 indique les variations de porosité avec la composition pour différents rapports de diamètre.

Ce modèle sous-estime fortement la porosité (pour des sphères identiques, la porosité est de 0,22), il n'est pas possible d'utiliser directement les valeurs numériques obtenues. Cependant, Dodds propose un facteur correctif artificiel pour décaler les courbes porosité-composition vers de plus fortes porosités (pour les produits purs 0,36).

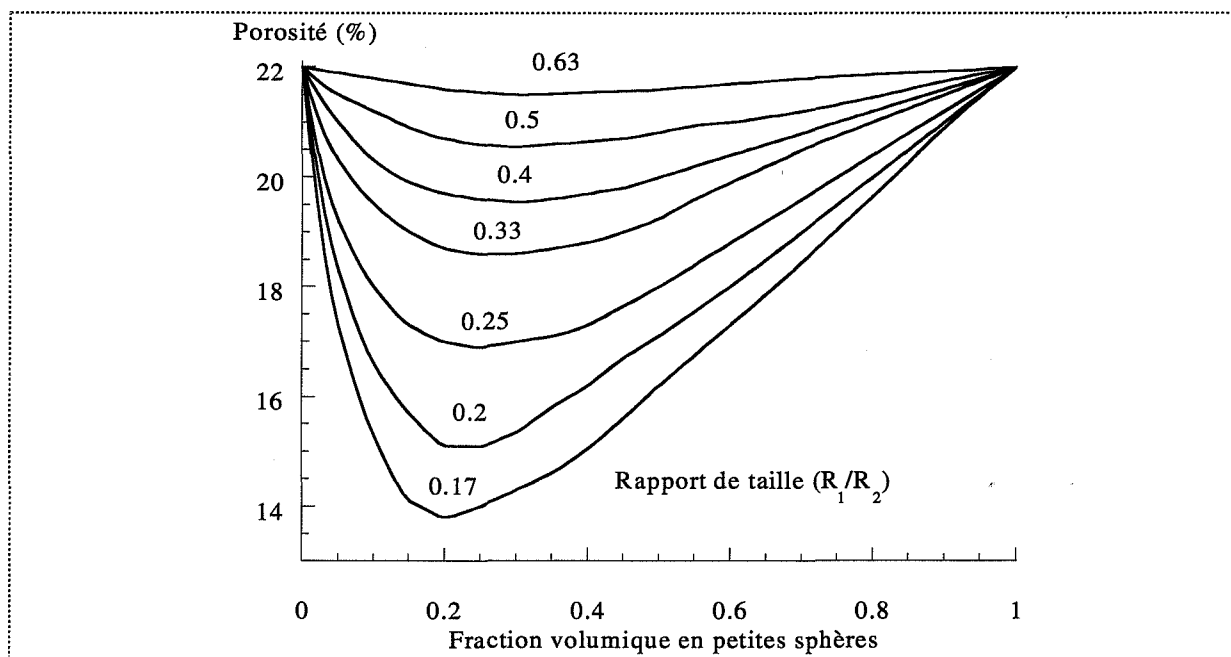


Figure III.4 : porosité de mélanges binaires de sphères calculée par le modèle (d'après Dodds [17]).

A.2. Compressibilité de mélanges binaires. Etude de type « thermodynamique »

Après un bref rappel des relations ou modèles de la littérature pour expliquer les évolutions de porosité de milieux granulaires comprimés, nous décrirons les différentes approches que nous avons élaborées pour étudier ce phénomène.

A.2.1. Etude de la porosité de mélanges binaires comprimés

Si les études sur des mélanges binaires de poudres de taille différente sont, comme nous l'avons vu, très importantes, avec de nombreux modèles, il n'en est pas de même pour les mélanges binaires comprimés. Beaucoup d'auteurs cependant étudient ces types de mélanges d'un point de vue pratique.

A.2.1.1. Relations existantes

A notre connaissance, il n'existe que peu de relations entre la porosité de mélange binaire comprimé et la porosité des produits purs. Ramaswamy et coll. [8] ont cependant posé l'expression suivante, qui, de notre point de vue, n'exprime pas l'idéalité représentée, elle, par une relation linéaire entre des « foisonnements » :

$$\varepsilon_M(P) = v_1 \varepsilon_1(P) + v_2 \varepsilon_2(P) \quad (\text{III.17})$$

Cette expression résulte d'approximations, mais semble donner, selon les auteurs, des résultats corrects sur des mélanges de taille identique.

Bagster et coll. [9] postulent le même type de relation (n'exprimant pas plus l'idéalité), où la variable de composition est la fraction massique :

$$\varepsilon_M(P) = X_1 \varepsilon_1(P) + X_2 \varepsilon_2(P) \quad (\text{III.18})$$

Les résultats expérimentaux ne concordent pas avec cette expression ; ils concluent sur la présence de phénomènes « d'insertion » des petites particules au sein des grosses, sans donner de précisions sur les répartitions granulométriques des différents produits purs.

Pour interpréter les résultats, la quasi totalité des études sur les mélanges binaires comprimés s'appuient sur les équations porosité-pression vues au Chapitre I pour des produits purs. Il s'agit dans ce cas de suivre l'évolution des paramètres des différentes relations avec la composition. Les relations les plus utilisées pour ce type d'étude sont celles de Heckel [10, 14], de Cooper et Eaton [12] et de Kawakita [15].

Les observations de Ilkka et coll. [11] concernent les évolutions du seuil d'écoulement plastique ($P_y = \frac{1}{K}$ (Heckel) ; fort P_y = faible plasticité, forte fragmentation), et ils remarquent qu'elles dépendent de la nature des produits :

- ☛ si les deux produits sont plastiques, le seuil d'écoulement plastique des mélanges varie linéairement avec la composition ;
- ☛ si un produit est plastique et l'autre fragmentaire, le composé plastique influence majoritairement le comportement du mélange ;
- ☛ si les deux produits sont fragmentaires, la densification du mélange est fortement dépendante du composé le moins compressible ou avec un seuil d'écoulement plastique élevé.

Es-Saheb [14], sans déduire des conclusions aussi précises, souligne la forte dépendance de la nature des produits sur les propriétés du mélange. Ainsi, pour des mélanges plastique-fragmentaire, quelques inclusions de particules fragmentaires au sein de grains plastiques diminuent systématiquement la valeur du seuil d'écoulement plastique. En d'autres termes, le mélange correspondant à 10-20% en volume de produit fragmentaire est plus plastique que le produit plastique pur (au sens de Heckel). Ceci conduit à l'obtention de courbe en V du seuil d'écoulement plastique dont le minimum est situé pour des fractions volumiques de produit fragmentaire proche de 0,2. Soulignons que les poudres de départ ont des tailles identiques, par conséquent, des effets d'insertion ne peuvent être expliqués que si les produits fragmentaires se brisent plus facilement que les produits plastiques et s'insèrent dans le réseau plastique.

Ainsi, les propriétés mécaniques de mélanges de produits ont des lois aussi complexes que celles concernant la porosité de mélange.

A.2.1.2. Modèle de type idéal sous pression

Gonthier [18] a proposé un modèle de type idéal sous pression. Nous avons montré au paragraphe A.1.1.1. que la masse volumique d'un mélange suivait une loi linéaire en fonction

de la fraction volumique (équation III.12). Par un raisonnement analogue, Gonthier propose de considérer pour un mélange binaire un modèle en série. Chaque produit pur est mis en série au sein de la matrice sans mélange, puis les couches de poudre sont comprimées. La relation entre porosité et composition est :

$$\frac{1}{1 - n} = \frac{v_1}{1 - n_1} + \frac{v_2}{1 - n_2} \quad (\text{III.19})$$

n , n_1 et n_2 sont les porosités sous contrainte. En introduisant la notion de « foisonnement » sous contrainte (f_n), l'expression suivante est obtenue :

$$f_n = v_1 f_{n1} + v_2 f_{n2} \quad (\text{III.20})$$

Par extension, cette relation peut être appliquée à des comprimés relaxés et la relation de type mélange idéal de Ben Aïm (équation A.III.1.6) est retrouvée.

Gonthier préconise d'utiliser pour les relations $n_1(P)$ et $n_2(P)$ une corrélation expérimentale convenable (équation I.9). Une vérification de ce modèle sur un binaire lactose-aspirine souligne ses limites. D'une part, les effets d'insertion-substitution sont occultés sous pression si les produits purs sont de taille différente, et d'autre part, même si les tailles des poudres de départ sont identiques, leur nature fragmentaire étant différente, il est tout à fait possible de créer sous pression des effets d'insertion ou de substitution par fragmentation rapide d'un des deux produits.

Cette approche est du type « chemin 1 » (figure III.1).

A.2.1.3. Modèle de Ben Aïm généralisé aux compacts : nouveau concept de coefficient d'encombrement pendant ou après la compaction

Pour un rapport de taille donné, nous allons procéder par analogie avec le modèle développé par Ben Aïm (équations (A.III.1.15) et (A.III.1.16)). Nous l'appliquons pour un système à la pression P , relaxé ensuite : par effet d'insertion de petites sphères entre les grosses, ou par effet de substitution de petites sphères par des grosses, nous écrivons f (ou f_n) sous la forme :

☛ si $v_1 \leq v_{1\text{lim}}$:

$$f(P) = f_2(P) - (f_2(P) - e_1(P)) v_1 \quad (\text{III.21})$$

☛ si $v_1 \geq v_{1\text{lim}}$:

$$f(P) = e_2(P) + (f_1(P) - e_2(P)) v_1 \quad (\text{III.22})$$

Les « foisonnements » de référence des produits 1 ou 2 à la pression P , $f_1(P)$ et $f_2(P)$ évoluent avec la pression (calculs à partir de l'expression (I.27)), de même que $e_1(P)$ et $e_2(P)$, coefficients analogues aux coefficients d'encombrements, décrits par Ben Aïm comme

dépendant uniquement du rapport de taille k . Ces deux derniers paramètres apparaissent pour l'instant comme des coefficients ajustables avec l'expérience (fonction de P et k).

Cette approche est du type « chemin 1 » (figure III.1).

A.2.1.4. Approche quasi chimique

Une autre approche (de type « chemin 2 », figure III.1), différente de celle de Ben Aïm, est possible pour décrire l'état du mélange : nous proposons d'étendre la démarche développée au Chapitre I (A.1.1.2.) au cas d'un mélange binaire de grains de tailles différentes. Dans un mélange (produit 1 + produit 2), les lacunes seront des lacunes moyennes. L'annihilation est décrite par :

$$a_{12} < >_1 \rightarrow 0 \quad (\text{III.23})$$

Le coefficient a_{12} représente l'ordre de disparition des lacunes du mélange. Ne connaissant pas, a priori, la loi a_{12} (a_1 , a_2), nous supposons que $a_{12} = a_1 = a_2$. L'hypothèse $a_1 = a_2$, par ailleurs, a déjà été utilisée au Chapitre II pour comparer l'aptitude à la compression des produits purs grâce à la comparaison de leur valeur de K_r uniquement.

Supposons que la loi de mélange garde la même forme que la loi de disparition des lacunes des constituants purs. Nous pouvons alors écrire la vitesse de disparition des lacunes accompagnant un incrément de pression dP :

$$\frac{dC_{12}}{dt} = - K_{r12} \frac{dP}{dt} C_{12}^{a_{12}} \quad (\text{III.24})$$

Il n'existe pas d'expression littérale simple K_{r12} (K_{r1} , K_{r2} , v_1 , P).

Nous pouvons cependant évaluer les constantes $K_{r12\text{exp}}$ et $a_{12\text{exp}}$; pour cela, on part de valeurs de porosité expérimentale, et on ajuste le paramètre $K_{r12\text{exp}}$ de l'équation (III.24) qui, par une intégration, donne une expression analogue à celle des produits purs (équation (I.24)) en prenant par ailleurs $a_{12\text{exp}} = a_1 = a_2$.

On peut aussi calculer une valeur $K_{r12\text{mod}}$ avec des valeurs de porosité calculées par le modèle idéal (III.20) en prenant toujours $a_{12\text{mod}} = a_1 = a_2$; ce qui permet de comparer les aptitudes à la compressibilité pour des mélanges binaires.

A.2.1.5. Apport des cycles de compressibilité

Les études des cycles de compressibilité pour des mélanges binaires sont peu développées. Delacourte et coll. [19] rapportent des considérations qualitatives sur la forme des cycles de mélanges binaires (excipient + principe actif) sans effectuer de mesure d'énergie ou déterminer des lois de mélanges. Leur principale conclusion est que les cycles des mélanges ne peuvent pas se déduire de ceux des substances seules par un simple phénomène d'additivité, mais que les résultats obtenus peuvent être prévus avec suffisamment de

précisions pour permettre au formulateur de choisir ses excipients de telle sorte que leurs propriétés viennent corriger les défauts présentés par le principe actif qu'il désire mettre en comprimés.

A.2.2. Etude de la surface spécifique de mélanges binaires compactés

Nous verrons, dans cette partie, comment aborder l'étude des surfaces spécifiques pour des mélanges binaires comprimés.

A.2.2.1. Mode de représentation des surfaces spécifiques

Nous présentons deux systèmes de représentation possibles pour les résultats de surface spécifique. Chaque système apporte une information. La méthode modélisatrice choisie ici est définie par le « chemin 1 » (figure III.1).

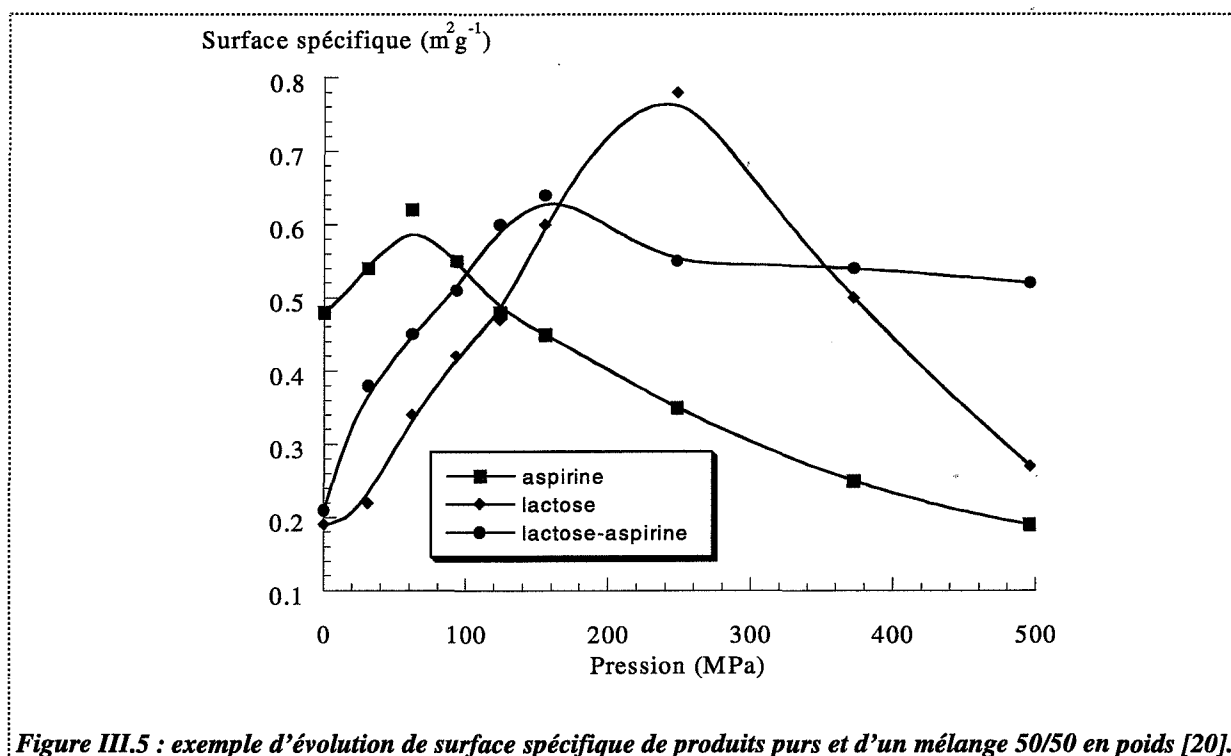
A.2.2.1.1. Le système $S(X)$ à P constant

Nous avons vu au paragraphe A.1.1.2. que la variable pertinente permettant de linéariser les surfaces spécifiques **de mélange de poudre** est la fraction massique X . Nous pouvons donc garder cette présentation pour des mélanges comprimés et observer facilement tout écart à l'idéalité pour une pression P fixée.

A.2.2.1.2. Le système $S(P)$ à X variable

Nous avons déjà remarqué les diverses évolutions des surfaces spécifiques de produits purs avec la pression (§ A.1.2., Chapitre I et § A.3.1.2., Chapitre II). Pour des mélanges binaires, les évolutions sont semblables : augmentation de la surface spécifique pour les faibles pressions due à la fragmentation des grains puis diminution pour de fortes pressions due à la déformation plastique des grains. L'exemple le plus commenté dans la littérature d'évolution de surface spécifique avec la pression appliquée pour des mélanges concerne le binaire lactose-aspirine réalisé par Higuchi et coll. [20]. La figure III.5 présente les évolutions des surfaces spécifiques du lactose, de l'aspirine et d'un mélange équimassique lactose-aspirine.

Le maximum de surface spécifique du mélange se situe pour une pression de 186 MPa (moyenne des pressions associées aux maxima de surface spécifique des produits purs). Mais on n'observe pas des valeurs de surface spécifique de mélange intermédiaires à celles des produits purs. Ceci est en particulier accentué dans la zone de pression [372 - 496 MPa], où les comprimés issus du mélange présentent une plus forte surface spécifique que ceux développés par les produits purs.



A.2.2.2. Détermination des constantes des divers modèles développés. Evolution avec la fraction massique. Discussion

Nous avons vu dans le paragraphe précédent que la présentation $S(X)$ avait pour principal avantage de souligner immédiatement tout écart à l'idéalité, la loi idéale correspondant à une relation linéaire entre la surface spécifique et la composition massique.

Une autre approche consiste à interpréter les courbes $S(P)$ de mélange par les modèles développés (Chapitre I, § A.1.2.). Ces modèles utilisés pour traiter l'évolution des produits purs sont ainsi généralisés au traitement des mélanges. Il est ainsi possible de comparer la nature (fragmentaire ou plastique) des mélanges avec celle des produits purs pris séparément. Cette méthode n'est pas sans danger car nous ne connaissons généralement pas expérimentalement la loi idéale de mélange pour les divers coefficients des modèles de type Saint-Raymond ou du modèle $S(\epsilon)$ développé. Il n'existe, en effet, pas de loi analytique simple permettant d'obtenir les valeurs des paramètres de mélange connaissant celles des produits purs. Mais il est toujours possible de simuler des propriétés de mélanges a priori idéaux (par hypothèse) grâce à nos modèles et de donner les évolutions des diverses constantes avec la composition.

Le tableau III.2 présente une simulation des valeurs de porosité et de surface spécifique des produits purs. Les relations (III.7) pour la porosité et (III.15) pour la surface spécifique permettent d'obtenir les points simulés du mélange. Les valeurs de mélange sont alors calculées par ordinateur pour chaque composition. Les masses volumiques des produits 1 et 2 ont été prises égales.

Si une description physique de loi idéale pour l'évolution de porosité existe (linéarité des « foisonnements » en fonction de la composition volumique), il n'en est pas de même pour les évolutions de surface spécifique. Pour les mélanges de poudres, nous avons vu que cette propriété évoluait linéairement avec la fraction massique. Sur les mélanges compactés étudiés, nous avons également observé cette loi linéaire. Aussi, nous considérerons que ce type d'évolution est généralisable sous pression et qu'il se ramène à un cas idéal. Ceci signifie que les aires et certaines des surfaces 1-1, 2-2 ou 1-2 sont équivalentes sous une pression P donnée dans le compact, ou les surfaces 1-1 ou 2-2 pour les produits purs.

Pression (MPa)	0	50	100	150	200	250
Porosité (1)	0,400	0,100	0,075	0,050	0,025	0,010
Porosité (2)	0,400	0,250	0,175	0,135	0,115	0,100
Surface spécifique 1 ($\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$)	0,20	0,60	0,80	0,50	0,30	0,25
Surface spécifique 2 ($\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$)	1,00	1,20	1,32	1,30	1,12	1,10

Tableau III.2 : exemple de simulation de porosités et surfaces spécifiques des produits 1 et 2.

Les évolutions des paramètres K_M et B_M (paramètres K et B pour les mélanges de l'Annexe I.1) du modèle Saint-Raymond/Thomas sont données en fonction de la composition sur la figure III.6. Ces coefficients sont calculés à partir des valeurs simulées de mélange pour la surface spécifique.

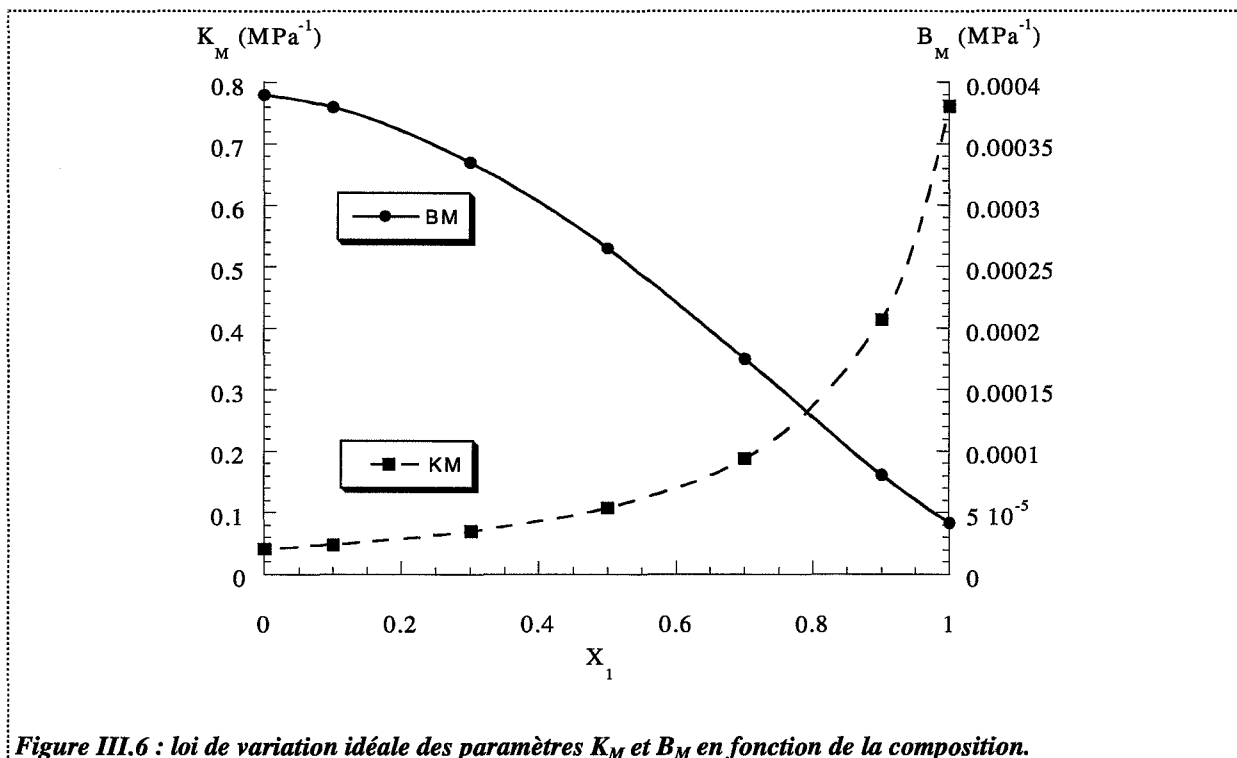


Figure III.6 : loi de variation idéale des paramètres K_M et B_M en fonction de la composition.

Les évolutions des paramètres K_M et B_M pour un mélange idéal sont loin d'être linéaires en fonction de la fraction massique.

De même si on applique le modèle à quatre paramètres, leur valeur correspondant à l'optimisation des courbes $\varepsilon(P)$ et $S(P)$ conduit à (tableau III.3) :

Fraction massique X_1	0	0,1	0,3	0,5	0,7	0,9	1
k_F (MPa ⁻¹)	0,0042	0,0043	0,0047	0,0049	0,0052	0,0049	0,0036
k	305	385	675	1416	4055	24620	166304
k_{ck} (MPa ⁻¹)	0,0149	0,0160	0,0188	0,0222	0,0266	0,0318	0,0324
k_{c1} (MPa ⁻¹)	0,0015	0,0017	0,0023	0,0030	0,0040	0,0058	0,0074
K_F (MPa ⁻¹)	0,0281	0,0315	0,0408	0,0554	0,0823	0,1417	0,1968
K_C (MPa ⁻¹)	0,0145	0,0156	0,0181	0,0212	0,0248	0,0284	0,0279

Tableau III.3 : exemple de simulation de l'évolution des valeurs des différents paramètres de mélange avec la composition.

Des valeurs de ce tableau, comme pour le modèle précédent, les constantes K_F et K_C de mélange ne suivent pas d'évolution linéaire avec la composition. Notons qu'avec ce modèle, le produit 1 est à la fois plus plastique et plus fragmentaire que le produit 2, ce qui est en accord avec les variations absolues des surfaces spécifiques (tableau III.2) :

☛ fragmentation :

$$(S_{gmax} - S_{g0})_1 > (S_{gmax} - S_{g0})_2$$

☛ déformation plastique :

$$(S_{gmax} - S_{gfinal})_1 > (S_{gmax} - S_{gfinal})_2$$

avec : S_{gmax} : surface spécifique maximale,
 S_{gfinal} : surface spécifique finale.

A.2.2.3. Conclusion

Nous avons vu que les deux systèmes de présentation $S(X)$ à pression constante et $S(P)$ à fraction massique constante apportaient tous deux des informations. La représentation $S(X)$ permet de vérifier très simplement tout écart à l'idéalité. La représentation $S(P)$ est en revanche plus délicate à interpréter puisqu'il est nécessaire pour chaque nouveau binaire d'effectuer une simulation sur des valeurs de mélange calculées pour obtenir une évolution des différents paramètres des modèles dans le cas de l'hypothèse de mélange idéal.

B. Etude de la cohésion représentée par des mesures de résistances mécaniques de comprimés de mélanges binaires

Dans cette partie, nous verrons les différentes représentations graphiques pour étudier la résistance à la rupture de comprimés de mélange binaire, puis nous nous intéresserons aux « modèles » permettant d'expliquer les évolutions de ces résistances.

B.1. Mode de représentation des évolutions des résistances mécaniques R des mélanges

Les résistances mécaniques peuvent être présentées selon deux variables principales (composition, pression) ou en fonction d'autres propriétés, comme la porosité. La modélisation sera réalisée avec le « chemin 1 ».

B.1.1. Le système R(P) pour une composition donnée

Ce système de représentation est peu utilisé, sauf par des auteurs disposant de relations empiriques entre la résistance à la rupture et la pression, comme Castillo-Rubio et coll. [21]. Les avantages de cette représentation sont d'indiquer la résistance à la rupture maximale et la présence de clivage aux hautes pressions, se traduisant par une diminution des résistances à la rupture.

La représentation de Leuenberger [28] est largement inspirée de ce système. Nous développerons son approche au paragraphe B.2. de ce chapitre.

B.1.2. Le système R(composition) à pression constante

Cette présentation, avec pour variable de composition la fraction massique, est largement privilégiée [14, 22, 23, 24, 25, 26]. Plusieurs comportements sont décrits. Des courbes à minimum entre la résistance à la rupture et la composition sont observées [22] pour des mélanges lactose-chlorure de sodium. Le chlorure de sodium est plus résistant que le lactose quelle que soit la pression considérée. Même pour de fortes fractions massiques en NaCl (70-80%), les mélanges se comportent quasiment comme le lactose pur. Ils présentent même pour certaines pressions, des valeurs de résistance à la rupture plus faibles que celles du lactose pur. Notons par ailleurs que les grains des mélanges étudiés ont la même taille initiale. Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que les deux matériaux sont sensibles à différents types de phénomène (fragmentaire pour le lactose, plastique pour NaCl), et que les liaisons interparticulaires lactose-NaCl sont limitées, ou, même, dans le cas des mélanges, absentes.

Un comportement similaire est observé par Es-Saheb [14] pour un mélange chlorure de sodium-saccharose. Entre 0 et 80% (en masse) de saccharose, la résistance à la rupture du mélange est proche de celle du NaCl, qui est par ailleurs très inférieure à la résistance du saccharose. Dans ce cas également, le même type d'interprétation que précédemment est avancé (différence de mécanisme de compaction et liaisons 1-2 pour les mélanges inexistantes ou très faibles, c'est-à-dire pas d'interaction entre les produits purs): « même à faible concentration, le produit peu résistant impose sa faiblesse à l'ensemble ».

Des courbes à maximum ont pourtant été remarquées [23], pour des mélanges lactose-cellulose à des fractions massiques de l'ordre de 50%. Cette évolution est expliquée par la présence d'interactions liantes entre ces produits.

En conclusion, toutes les évolutions possibles de résistances à la rupture pour des mélanges binaires, ont été reportées. La plupart de ces travaux sont réalisés avec la fraction massique comme variable de composition. Or, nous avons vu que cette variable, qui est correcte pour l'étude des surfaces spécifiques, ne l'est plus pour l'étude des porosités et comme résistance à la rupture et porosité sont intimement liées, nous nous interrogeons sur la pertinence de ce choix.

B.1.3. Le système R(composition) à porosité constante

Devant les difficultés présentées par les différentes représentations précédentes, nous proposons un système adimensionnel liant la composition et la résistance à la rupture réduite. Un réseau de courbes sera obtenu pour chaque valeur de la porosité. Ainsi, nous nous affranchissons de la variable pression et nous ne travaillons qu'à porosité identique. Ces courbes sont facilement obtenues, par résolution numérique, en ajustant les courbes $\varepsilon(P, v)$ et $R(P, v)$, puis en recalculant pour chaque valeur de porosité, sa résistance théorique.

L'ajustement $\varepsilon(P, v)$ peut s'effectuer par la relation de Heckel généralisé (I.27), celui de $R(P, v)$ par la relation de Leuenberger (I.60). Dans ce dernier cas, la résistance à la rupture réduite sera le rapport R/R_∞ , où R_∞ est la résistance maximale pour une composition donnée.

B.2. La représentation de Leuenberger : $R(P, \varepsilon, v)$ ou $R(\rho P, v)$. Approche de modélisation. Lois de percolation

Leuenberger en se basant sur des lois proposées pour expliquer des phénomènes de percolation (force, conductivité, ...) a proposé de généraliser son modèle de résistance à la rupture pour produits purs (Chapitre I, équation (I.60)) aux mélanges binaires [27, 28] (Annexe III.2).

Cette approche, bien qu'étant la seule tentative, à notre connaissance, de déterminer une loi de mélange pour les propriétés mécaniques des comprimés pharmaceutiques, n'est pas sans défaut.

En particulier, en utilisant ρ_r constant pour les produits purs et les mélanges (A.III.1.2, A.III.1.3, A.III.1.4), une erreur grossière est commise : ce cas n'est vrai que lorsque les compacités sont égales, quelle que soit la composition, ce qui est très rarement vrai en pratique.

Dans ce modèle, Leuenberger a voulu donner la même forme d'équation aux produits purs et aux mélanges et a tenté de donner une loi de variation des paramètres de ces lois avec la composition. Ces évolutions reposent sur une loi arbitraire (A.III.1.5) dont d'autres formes

mathématiques sont possibles, à la condition de respecter les valeurs limites pour les produits purs.

Nous voyons toute la difficulté, dans cette démarche, pour essayer de corréler les paramètres de mélange en fonction des paramètres des produits purs et de la composition. Il n'est en fait **pas possible** d'établir des lois pour les mélanges binaires, et ce quelle que soit la propriété étudiée (porosité, surface spécifique ou résistance à la rupture), car aucun paramètre physique n'apparaît clairement.

Des lois de percolation existent. Gilormini [32] a répertorié divers modèles permettant de bien interpréter les évolutions de conductivité pour des mélanges isolant/conducteur.

B.3. Le mélange implique la création d'une interaction 1-2. Introduction à un « modèle » physique représentatif du type de rupture intergranulaire

Lorsque deux produits (1 et 2) sont mélangés puis comprimés, trois types d'interfaces sont possibles :

- ☛ des interfaces 1-1,
- ☛ des interfaces 2-2,
- ☛ des interfaces 1-2.

Selon la composition, la taille et la forme des produits 1 et 2, l'aire des interfaces et les énergies mises en jeu varient. En effet, sous pression, les contacts entre grains ne sont plus ponctuels mais des surfaces, fonction de la pression appliquée, sont créées. Il est possible d'établir une énergie globale (E_M) de cohésion (étendue au volume du comprimé) en l'exprimant comme la somme des énergies d'adhésion :

$$E_M = \gamma_{11} N_{11}(k_1, v_1) s_{11}(k_1, R_1, P) + \gamma_{22} N_{22}(k_2, v_2) s_{22}(k_2, R_2, P) + \gamma_{12} N_{12}(k_1, v_1) s_{12}(k_1, R_1, P) \quad (\text{III.25})$$

où : s_{11}, s_{22}, s_{12} sont les surfaces de contact entre grains 1-1, 2-2 et 1-2 (m^2),
 E_M est l'énergie globale de cohésion (J) proportionnelle à la résistance à la rupture,
 $\gamma_{11}, \gamma_{22}, \gamma_{12}$ sont les énergies d'adhésion par unité d'aire de contact 1-1, 2-2 et 1-2 (J.m^{-2}).

Les énergies d'adhésion γ_{11} et γ_{22} peuvent être obtenues par l'étude des produits purs.

Pour des mélanges binaires de poudre de taille différente, les nombres de contact N_{ij} entre grains i et j bien identifiés, peuvent être calculés de plusieurs façons :

☛ **Approche de Dodds [29] :**

$$N_{11} = \frac{n_1^2 z_1^2}{z^2} (N_1 + N_2) \frac{z}{2} \quad (\text{III.26})$$

$$N_{22} = \frac{n_2^2 z_2^2}{z^2} (N_1 + N_2) \frac{z}{2} \quad (\text{III.27})$$

$$N_{12} = \frac{2 n_1 n_2 z_1 z_2}{z^2} (N_1 + N_2) \frac{z}{2} \quad (\text{III.28})$$

N_{11}, N_{22}, N_{12} : nombre de contacts entre grains 1-1, 2-2, 1-2,
 N_1, N_2 : nombre de grains 1 et 2,
 z_1, z_2 : coordinence des grains 1 et 2,
 z : coordinence moyenne ($z = n_1 z_1 + n_2 z_2$),
 n_1, n_2 : fraction numérique des produits purs.

☛ **Approche de Suzuki-Oshima [30, 31] :**

Cette approche est basée sur des probabilités de contact. Elle est plus complexe que celle développée par Dodds. Nous ne la détaillerons pas.

✎ **Limite du modèle :**

Nous avons vu au Chapitre II, que les mélanges pouvaient présenter, comme les produits purs, deux types de rupture, intergranulaire et transgranulaire.

- ce modèle est de type intergranulaire,
- ce modèle globalise toutes les liaisons dans le comprimé ; or la fracture ne s'effectue que sur une surface.

B.4. Conclusion

Nous avons vu qu'il existait plusieurs systèmes de représentation des résultats des résistances à la rupture pour des mélanges binaires en fonction de la composition et de la pression. Chaque présentation apporte une information. La variable composition la plus prisée est la fraction massique, variable incohérente si l'on admet que porosité et résistance présentent de fortes analogies et que la porosité de mélange est facilement exprimée en fonction de la fraction volumique.

Nous devons reconnaître notre impuissance à établir un modèle en adéquation avec les résultats expérimentaux, pour les résistances à la rupture de mélanges binaires. Nous avons vu que la seule approche modélisatrice revenait à Leuenberger mais qu'elle était entachée d'erreurs.

Conclusion du chapitre

Les mélanges binaires de poudres ont été très étudiés en fonction du rapport de taille. Pour déterminer la porosité, des modèles performants existent, y compris pour des mélanges d'ordre supérieur. Les surfaces spécifiques de mélange de poudre suivent classiquement une évolution linéaire en fonction de la fraction massique des produits purs.

Les mélanges binaires comprimés ont également été très étudiés mais très peu d'études théoriques apparaissent à la suite de ces travaux. La plupart des auteurs connaissant une loi d'évolution d'une propriété considérée pour un produit pur, généralisent son expression pour les mélanges. Les paramètres issus de ces lois présentent l'inconvénient d'être souvent difficilement interprétables. Pour les lois très simples (1 paramètre), il est cependant possible d'établir une variation « idéale » numérique du paramètre en fonction de la composition. Nous reprenons propriété par propriété les résultats significatifs.

☛ Porosité :

Nous avons introduit une approche géométrique pour expliquer des diminutions de porosité de mélange par rapport aux porosités des produits purs par des effets d'insertion et de substitution dus à la différence de taille entre les grains initiaux par analogie au raisonnement mené par Ben Aïm sur des mélanges de poudre **non** compactée. Nous vérifierons la validité de ce modèle dans le chapitre suivant. D'autre part, la nature des composés (plastique ou fragmentaire) a une forte influence sur la porosité des mélanges : les réponses cinétiques de ces produits sont en effet différentes et par voie de conséquence, les mélanges y seront également probablement sensibles.

Ainsi, pour expliquer totalement les évolutions de porosité d'un mélange binaire comprimé, il est nécessaire de prendre en compte le rapport de taille entre les produits mais aussi de connaître précisément leur nature. Une maîtrise complète du cycle de compression (vitesse, durée de palier) est nécessaire pour réaliser ces études.

☛ Surface spécifique :

Faute de modèle physique détaillant la modification de surface dans un mélange et permettant de la déterminer à partir de la connaissance des produits purs, nous avons postulé le comportement idéal de la surface spécifique. Ceci permet de prévoir simplement le comportement d'un mélange en première approximation.

☛ Résistance à la rupture :

Pour l'instant, il n'existe qu'une seule méthode pour interpréter les évolutions des résistances à la rupture des mélanges comprimés, c'est d'utiliser les mêmes lois que pour les produits purs et d'observer les évolutions des paramètres avec la composition.

Une première approche de type « résistance des matériaux », plus adaptée pour traiter ce problème, a été envisagée.

Chapitre IV

Etude de cas pour la compressibilité et la cohésion de mélanges binaires

Introduction

Dans ce chapitre, nous examinerons les résultats expérimentaux pour divers mélanges et mettrons à l'épreuve les modèles développés au Chapitre III.

Nous avons réalisé des mélanges binaires excipient-principe actif et excipient-excipient. Chacun de ces types de mélange se justifie de façon pratique : le premier est la base d'une formulation, l'étude du second type de mélange excipient-excipient permet d'aborder les mélanges plus complexes où un seul excipient ne suffit pas pour obtenir un comprimé pharmaceutique présentant des qualités suffisantes.

A. Compressibilité de mélanges binaires

Nous présentons, dans cette partie, les différents mélanges binaires étudiés, leur mode de préparation ainsi que les résultats des mesures de diverses grandeurs.

A.1. Présentation et justification des mélanges utilisés

Plusieurs mélanges binaires, dont les produits purs sont présentés au Chapitre II, ont été étudiés (tableau IV.1).

Mélanges étudiés		
Tab/KS	KS/PVP	Tab 80-125/PVP
Tab < 125/KS2	Tab/PVP	Tab 50-80/PVP
S3/PVP	Tab 400-500/PVP	Tab 20-50/PVP

Tableau IV.1 : mélanges binaires étudiés.

Remarque : Pour plusieurs mélanges, diverses fractions tamisées sont utilisées. Nous avons rajouté au symbole Tab la fraction tamisée correspondante (< 125 signifie passant au tamis de maille 125 μm , 80-125 signifie passant au tamis 125 μm et refus au tamis de maille 80 μm).

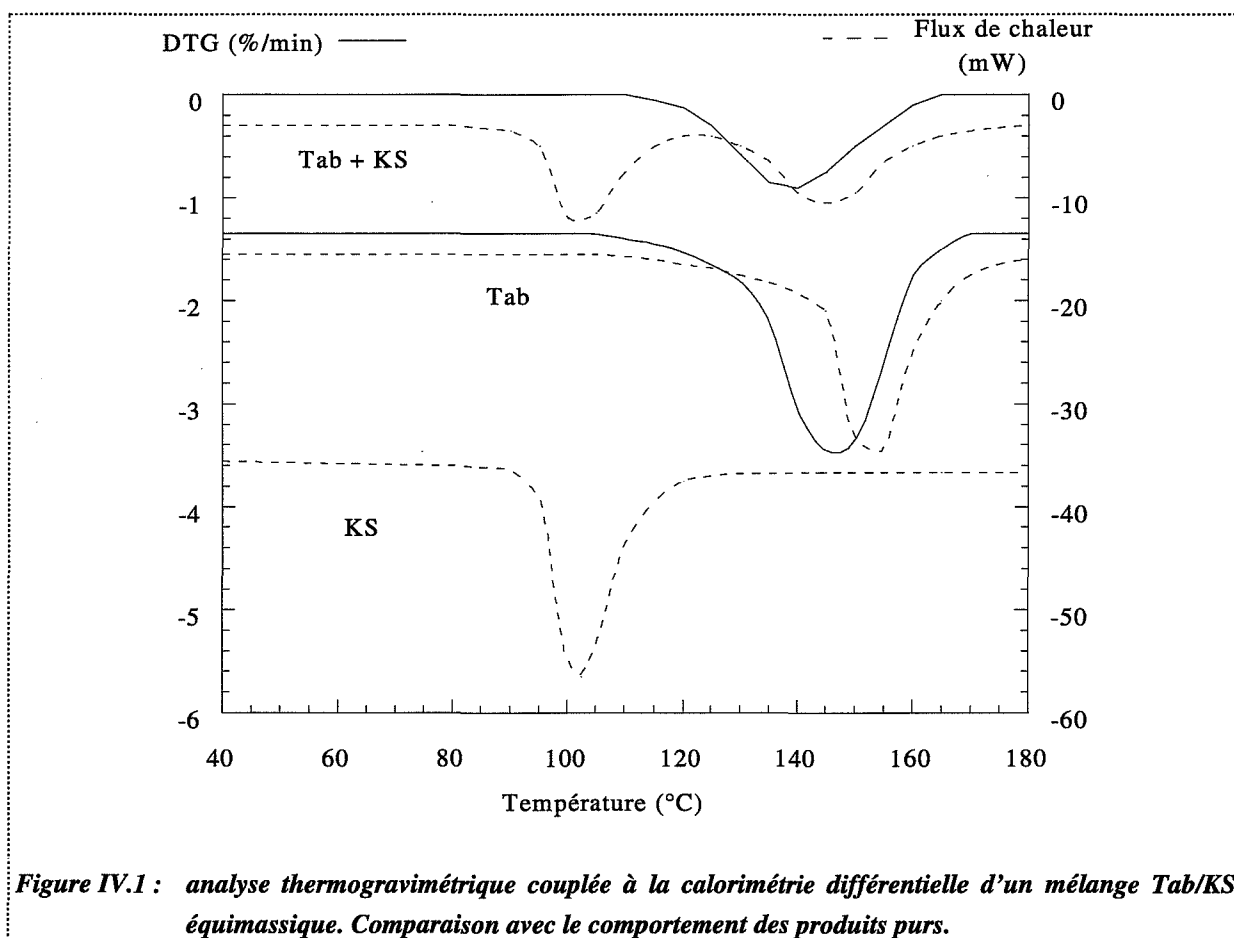
Tous les compacts seront réalisés en lubrifiant la matrice, sauf pour certains mélanges Tab/KS et Tab < 125/KS2. Dans ce dernier cas, nous le signalerons.

A.1.1. Compatibilité chimique (IR, RX, DSC)

Cette étude, bien que devant être réalisée en préalable à toute formulation, a été uniquement menée sur les binaires Tab/KS et Tab < 125/KS2. Le tabletteuse comprend de nombreuses fonctions alcool et le kétoprofène présente un groupe acide. Il semblait possible qu'une interaction chimique entre ces produits ait lieu et qu'une fonction ester apparaisse : la synthèse de ce nouveau produit étant essentiellement due à l'augmentation de température engendrée par le processus de compaction. Divers auteurs rapportent une augmentation effective de 15°C à 30°C [1, 2] de la poudre comprimée. Au niveau des contacts entre grains, sous l'effet de friction, un écart local de température encore plus important peut exister.

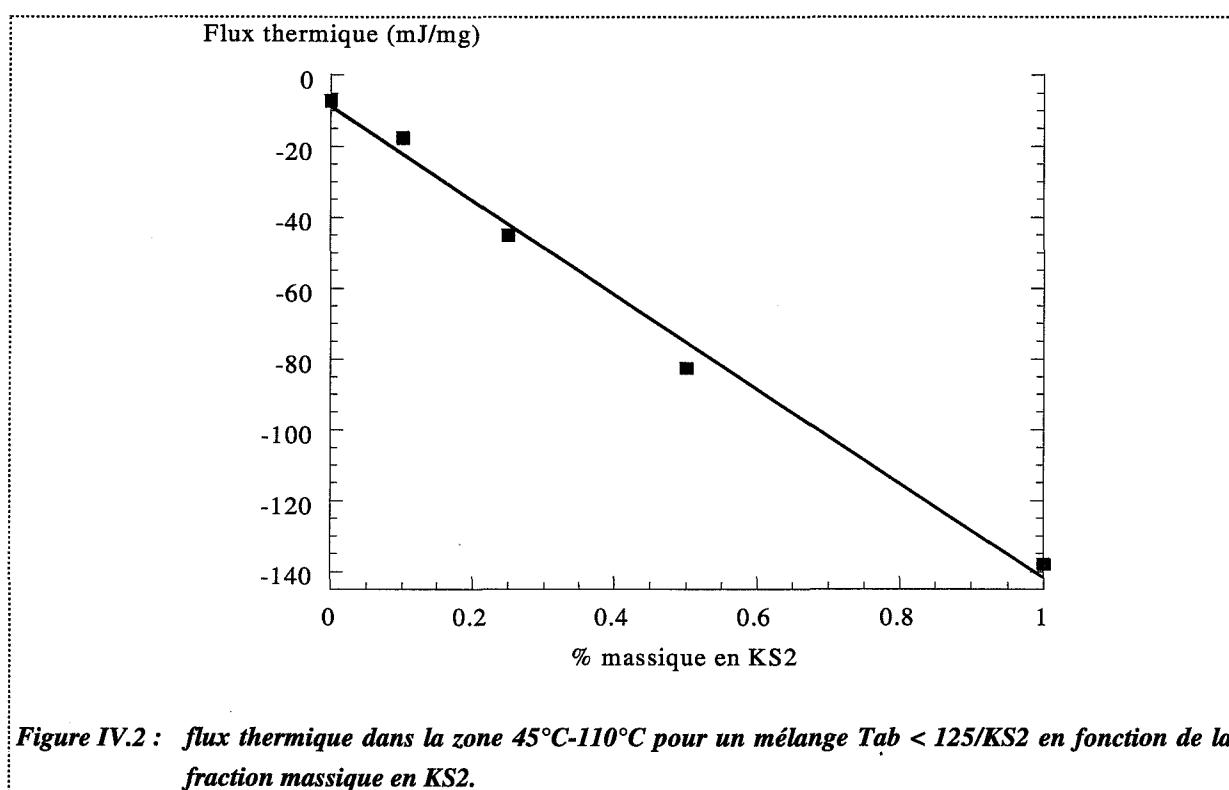
Les spectres IR et les diffractogrammes RX des mélanges sont la superposition des spectres ou diffractogrammes des produits purs. Aucune nouvelle raie n'apparaît sur les diffractogrammes, indiquant **qu'il n'y a pas formation d'une nouvelle phase**. De même, sur les spectres IR, nous ne notons la présence **d'aucune fonction supplémentaire** (à la sensibilité des méthodes près).

Ces résultats sont confirmés par l'étude DSC sur des mélanges de poudre Tab/KS. Une analyse calorimétrique couplée à une analyse thermogravimétrique est réalisée sur plusieurs mélanges. Nous donnons, sur la figure IV.1, les évolutions obtenues pour une vitesse de montée en température de 5°C/min, pour un mélange équimassique.



Le flux de chaleur se décompose en deux pics endothermiques : le premier représentant l'enthalpie de fusion du kétoprofène et le second l'étape de déshydratation du lactose monohydraté. Une perte de masse correspondant à cette déshydratation est également observée (à 125°C).

L'étude sur le binaire Tab < 125/KS2 est très proche de celle du Tab/KS. Nous n'observons pas de variation des spectrogrammes ou diffractogrammes RX des mélanges qui sont la superposition de ceux des produits purs. En DSC, les pics endothermiques attribués au KS2 (figure II.8) sont dans une plage de température (45°C-110°C) éloignée de celle où on observe la réponse endothermique de déshydratation du lactose (110°C-175°C). Ainsi, en évaluant la surface de chacun des pics, il est possible de connaître la composition du mélange Tab < 125/KS2, car le flux thermique dans chacune des deux zones (45°C-110°C et 110°C-175°C) est proportionnel à la fraction massique des deux produits (figures IV.2 et IV.3).



Pour ce mélange, nous observons une perte de masse dans la zone 110°C-175°C directement liée à la déshydratation du lactose monohydraté. Nous observons que la perte de masse varie de façon linéaire avec la fraction massique en lactose (figure IV.4).

Ce type d'étude ne peut être conduit que lorsqu'il n'y a pas d'interaction entre les produits, c'est-à-dire formation d'eutectique. C'est par exemple le cas pour le binaire kétoprofène-stéarate de magnésium [3, 4], qui présente un eutectique pour une composition équimassique.

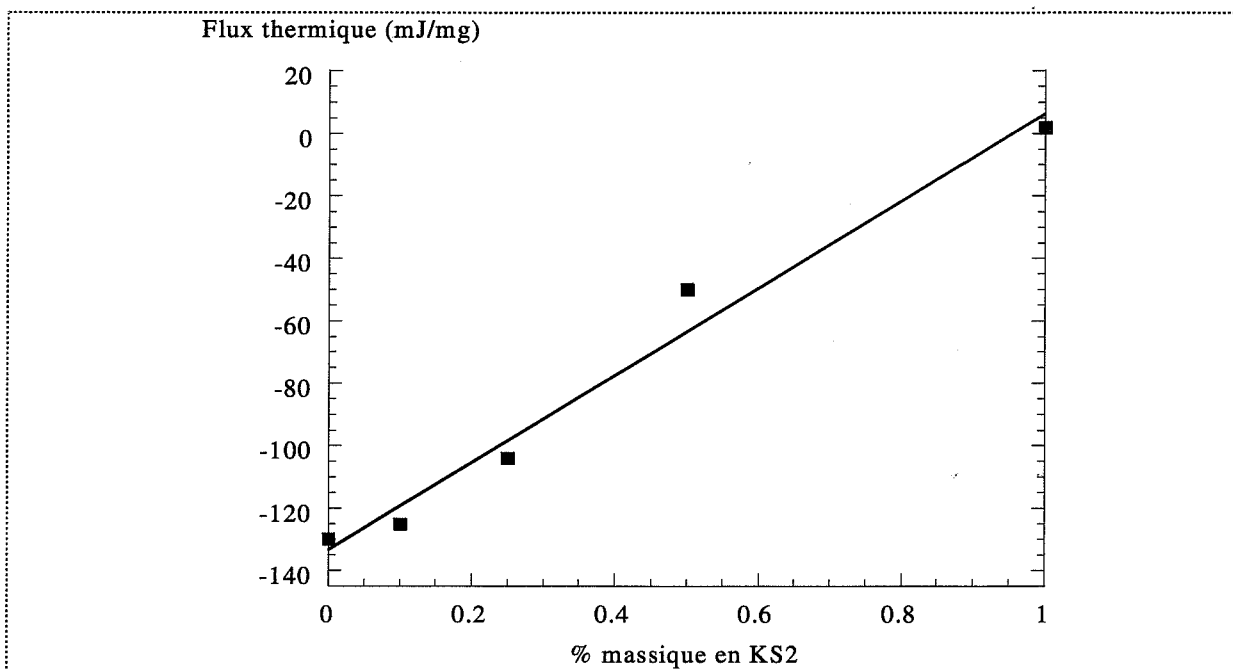


Figure IV.3 : *flux thermique dans la zone 110°C-175°C pour un mélange Tab < 125/KS2 en fonction de la fraction massique en KS2.*

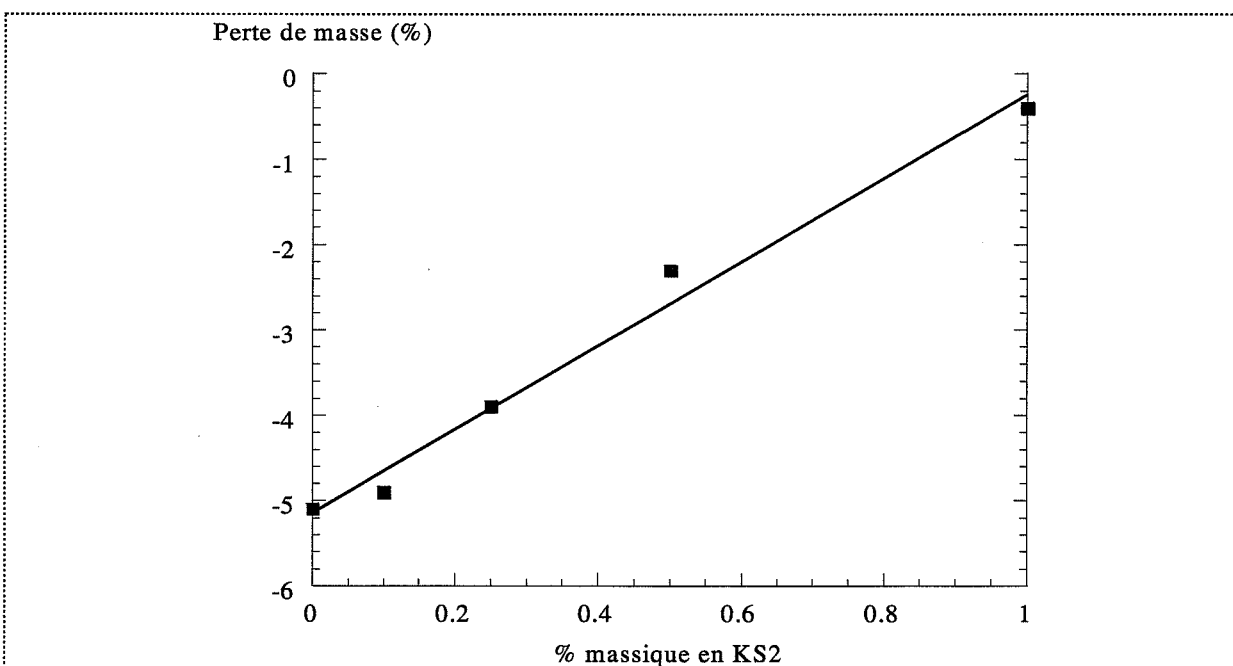


Figure IV.4 : *perte de masse dans la zone 110°C-175°C pour un mélange Tab < 125/KS2 en fonction de la fraction massique en KS2.*

A.1.2. Détermination de la masse volumique de mélange

Cette caractéristique est essentielle pour le calcul de porosité. Connaissant exactement les masses volumiques des produits purs (tableau II.4), nous avons utilisé la relation III.12 pour déterminer la masse volumique de mélange.

A.2. Méthode de mesure et mode opératoire. Mélangeage. Homogénéité

Pour éviter des écarts de composition pour des mélanges comprimés, le mélangeage est effectué à chaque fois comprimé par comprimé, en ayant pris soin de peser exactement la masse de chaque produit.

Notons enfin que lorsque des études expérimentales sur les mélanges sont effectuées, les études sur les produits purs correspondants le sont également. Ceci peut conduire pour un même produit pur à des résultats différents dus aux « évolutions » de la presse ou des conditions opératoires (pression de vapeur d'eau non contrôlée).

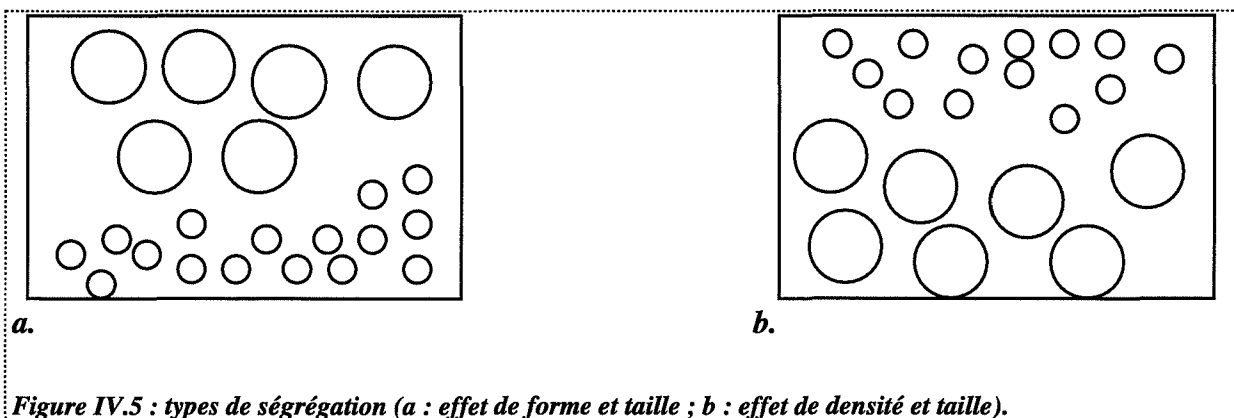
Le mélangeage s'effectue dans un mélangeur de type « Turbula » sous des conditions opératoires « douces ». La vitesse de rotation est de 20 rpm et la durée du mélangeage est de 5 minutes. Des conditions opératoires très proches des nôtres (5 minutes, 30 rpm) conduisent à un haut degré de mélangeage [5].

Nos mélanges sont réalisés **sans addition** de lubrifiant interne. Divers auteurs ont montré que pour un mélangeage avec lubrifiant, les conditions opératoires, et en particulier la durée de mélangeage, avaient une forte influence sur les propriétés ultérieures des compacts, comme la dureté [6].

L'inverse d'un mélangeage est la ségrégation. La ségrégation est un phénomène conduisant à un ensemble de distribution spatiale non homogène de différentes espèces du milieu [10]. La ségrégation est due à différents effets, liés aux caractéristiques des particules :

- ☛ densité et taille (forces de pesanteur),
- ☛ forme et taille (effets géométriques d'exclusion),
- ☛ interactions électrostatiques (forces électriques dues à des charges permanentes ou induites).

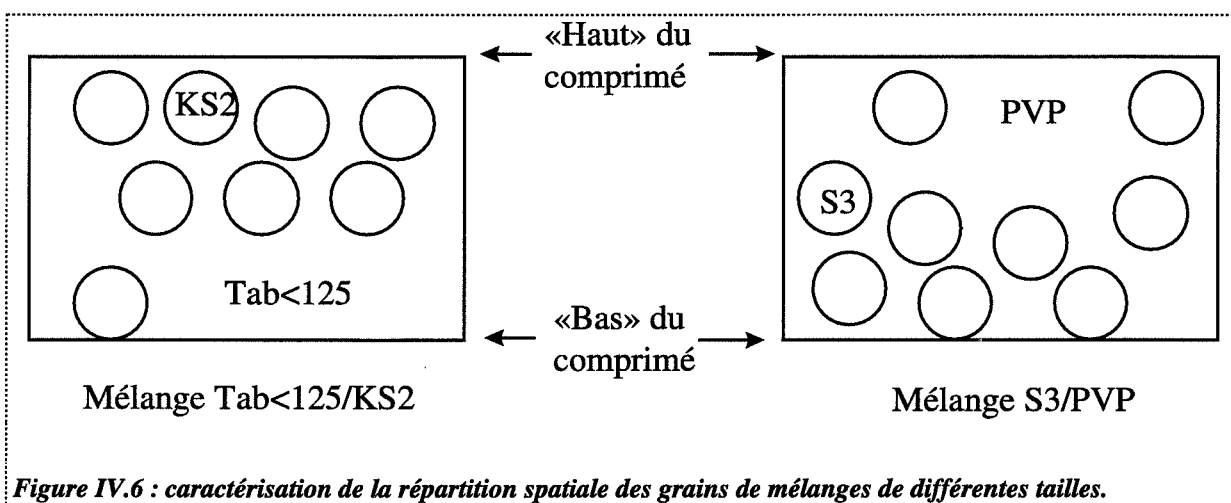
Ceci conduit expérimentalement à deux types possibles de ségrégation (figure IV.5).



Le cas a est le type de ségrégation le plus classique où des effets de forme et de taille interviennent. Le cas b est atypique, il s'explique par la plus forte densité des gros grains par rapport aux petits.

Pour des mélanges de fortes différences de tailles, les fines et les grosses particules tendent à ségréger très vite. Le temps nécessaire pour le mélangeage doit être réduit ; ce qui est possible s'il existe des forces d'interaction entre gros grains et grains fins. Ces forces sont dues à des phénomènes variés : interactions entre espèces adsorbées sur des grains différents, charges de surface (naturelles ou créées par friction), ou d'autres formes d'adhésion [7, 8]. Ce type de considérations a été repris par Egermann et coll. [9], pour lesquels des rapports de taille très élevés ne sont pas toujours synonymes de ségrégation.

La plupart de nos mélanges ne présentent pas de ségrégation caractérisée. Cependant, deux des mélanges tests étudiés présentent des distributions non homogènes des grains : Tab < 125/KS2 et PVP/S3. Nous avons pu caractériser cette non-homogénéité en colorant les grains de KS2 et de S3 par une solution de bleu de méthylène et en observant visuellement les différences de répartitions des grains (figure IV.6), sur des comprimés.



Chaque mélange se comporte différemment :

- Dans le premier mélange (Tab < 125/KS2), deux effets se conjuguent pour expliquer le résultat observé (figure IV.6). Les gros grains (KS2) se trouvent sur le haut du compact. Le rapport de taille KS2/Tab < 125 est de l'ordre de 6 ; par conséquent une ségrégation par taille est très probable sur ce mélange. Par ailleurs, la masse volumique du KS2 est inférieure à celle du tablettose ; ce qui amplifie la ségrégation du mélange.
- Pour le second mélange (S3/PVP), le rapport de taille S3/PVP étant de l'ordre de 10, on pouvait s'attendre à une ségrégation par taille. D'après la figure IV.6, nous observons que l'inverse se produit (les gros grains sont au bas du comprimé). Nous expliquons ce phénomène par une ségrégation due à la masse volumique sensible à notre avis dès que le rapport de masse volumique est supérieur à 1,2. La masse volumique du S3 est en effet supérieure à celle de la PVP.

Notons enfin que ces ségrégations ne sont pas dues à des « transferts » de grains pendant la compaction. En effet, nous avons observé qu'elles sont déjà présentes après mélangeage et introduction du mélange de poudres dans la matrice.

A.3. Etude de la porosité de mélanges binaires

A.3.1. Résultats en utilisant la relation de Ben Aïm généralisée pour des états contraints ou relaxés

Nous distinguerons pour les études suivantes le domaine des basses pressions de celui des hautes pressions.

A.3.1.1. Domaine des basses pressions

La figure IV.7 montre l'évolution des foisonnements relaxés (f) ou sous contraintes (f_n) des binaires Tab < 125/KS2 (rapport de taille initiale ≈ 6) en fonction de la fraction volumique en petite sphère (Tab < 125) et de la pression (sans lubrification externe).

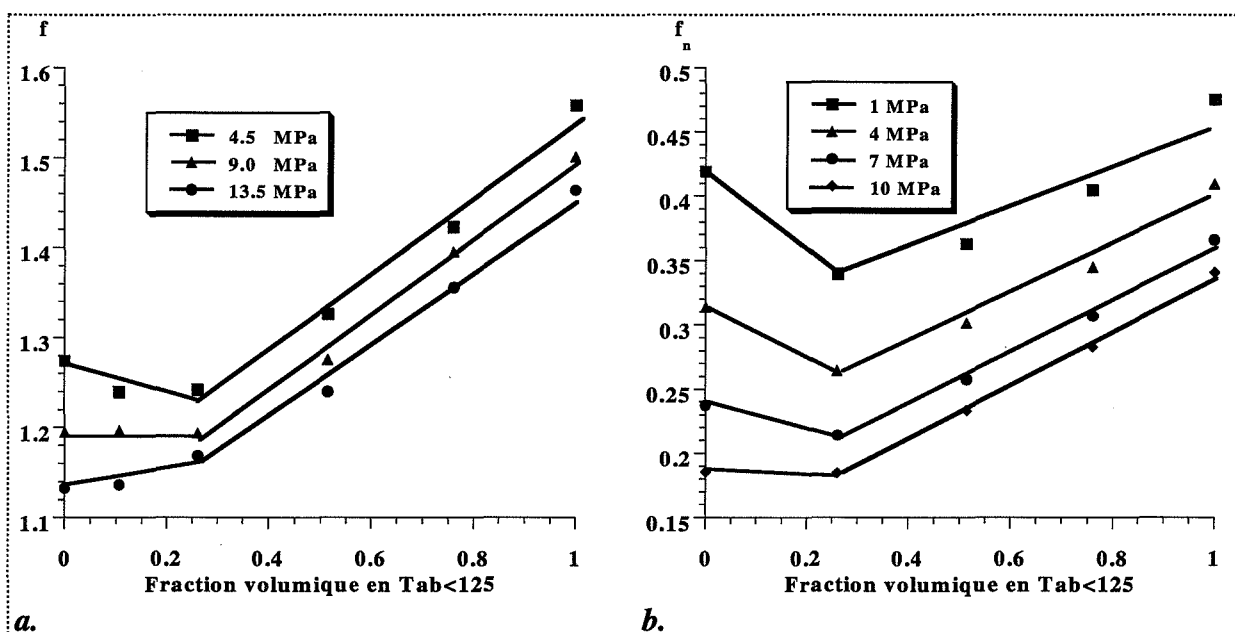


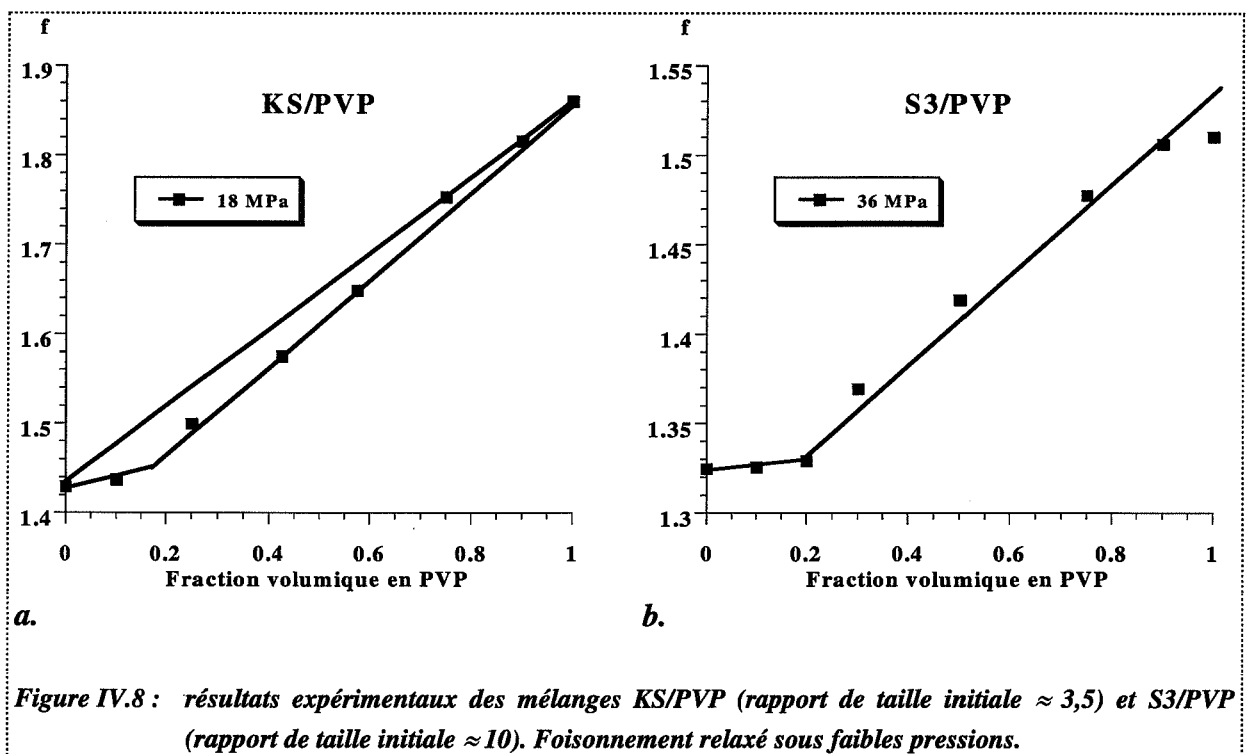
Figure IV.7 : résultats expérimentaux de mélanges Tab < 125/KS2. Foisonnement relaxé (a) ou sous contrainte f_n (b) (pressions modérées < 15 MPa).

Les courbes gardent une allure en V, avec un minimum à 0,25, comme pour les poudres non compactées (les allures sont identiques pour les foisonnements f ou f_n). Cependant, la branche correspondant à une majorité de grosses sphères ($v_{\text{Tab} < 125} < 0,25$) évolue très rapidement, car les billes de KS2 ont une grande aptitude à la densification. Nous pouvons considérer qu'à ces pressions, les grains de tablettose restent inchangés, alors que les grains de KS2 se déforment énormément.

Des allures identiques d'évolution de foisonnements en fonction de la fraction volumique en petite sphère sont observées pour d'autres mélanges (figure IV.8).

Pour le mélange KS/PVP, une cassure est observée pour une fraction volumique en petites sphères de 0,15 environ.

Le mélange S3/PVP présente également une cassure proche de 0,2 en fraction volumique en PVP. Soulignons cependant la linéarité assez mauvaise de la branche comprise entre 0,2 et 1 en fraction volumique en PVP. En particulier, le foisonnement de la PVP seule s'écarte sensiblement de la linéarité. Des effets « cinétiques » peuvent expliquer ce résultat puisque nous avons vu que S3 présentait une relaxation isobare assez lente (Chapitre II, § A.2.3.). Un mélange présentera un caractère complexe (fragmentaire/plastique) donnant une réponse fonction des paramètres cinétiques (vitesse de compression, durée de palier isobare) dont nous n'avons pas tenu compte dans cette étude sur les mélanges pour des raisons matérielles (presse inadaptée pour conduire de telles études demandant beaucoup plus de précisions, et manque de données sur la PVP pure).



En conclusion, nous pouvons dire que sous faible pression, les compacts binaires semblent « garder la mémoire de leur texture initiale » dans les mélanges de poudres, c'est-à-dire que les effets, sur la porosité, de la substitution, ou de l'insertion de grains dans un mélange non compact se font encore sentir sur des mélanges compactés modérément.

Bien sûr, ce type d'observations ne peut se rencontrer que si le tassement ou le réarrangement granulaire est le mécanisme dominant dans la compaction, c'est-à-dire aux très faibles pressions.

A.3.1.2. Domaine des hautes pressions

Pour de fortes pressions, typiquement supérieures à 50 MPa, des évolutions des foisonnements en fonction de la fraction volumique proche de la linéarité sont observées (figure IV.9).

Dans ce cas en effet, les phénomènes d'insertion ou de substitution deviennent du second ordre : « on ne peut pas densifier beaucoup ce qui est déjà très dense ! ».

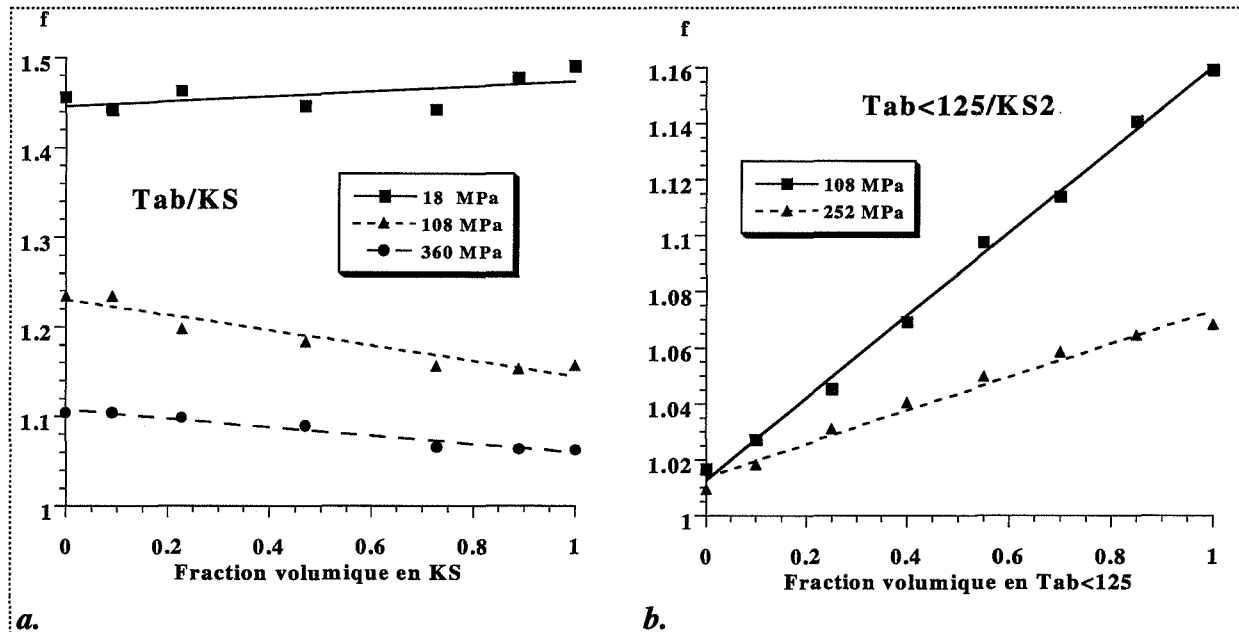


Figure IV.9 : résultats expérimentaux des mélanges Tab/KS (sans lubrification de matrice) et Tab < 125/KS2. Foisonnement sous pressions élevées.

A.3.1.3. Evolution des coefficients d'encombrement avec la pression

Sur la figure IV.10, nous donnons les évolutions des coefficients $e_1(P)$ et $e_2(P)$ calculés pour des états relaxés et des coefficients $e_{1n}(P)$ et $e_{2n}(P)$ pour des états contraints pour un mélange Tab < 125/KS2 (sans lubrification de la matrice).

Les valeurs sous contraintes $e_{in}(P)$ sont proches des valeurs « relaxées » $e_i(P)$ sauf pour les très fortes pressions où les valeurs des coefficients « relaxés » sont un peu plus élevées que celles des coefficients obtenus sous pression. Nous notons que pour des pressions élevées, tous ces coefficients tendent vers 1. Le fait que e_2 soit proche de 1 est en accord avec les hypothèses d'un modèle de substitution alors que des valeurs e_1 proches de 1 ne concordent pas avec le modèle d'insertion. C'est donc plutôt le modèle idéal qui apparaît le plus adapté pour décrire le comportement du mélange compacté.

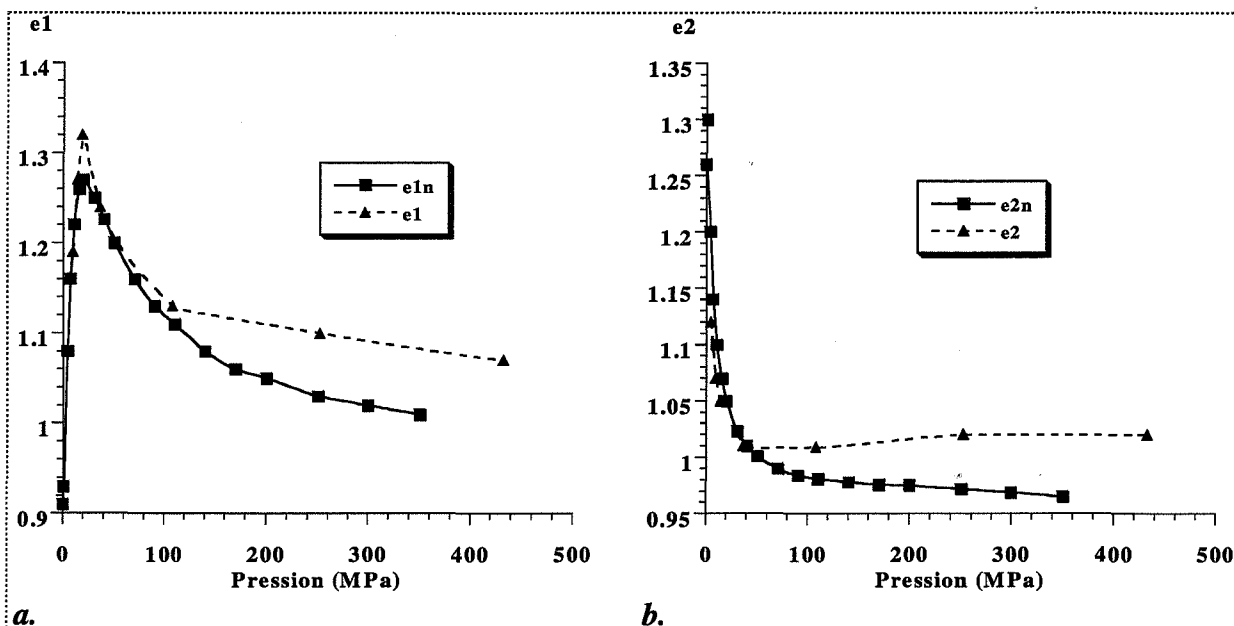


Figure IV.10 : variations des coefficients d'encombrement avec la pression pour le mélange Tab < 125/KS2.

Pour d'autres mélanges (KS/PVP et S3/PVP), des constatations similaires sont notées (figure IV.11). Les coefficients tendent tous vers 1 aux fortes pressions indiquant que l'ajout d'un grain 1 ou 2 au compact augmente le volume du compact du volume de solide du grain 1 ou 2.

Les valeurs des coefficients e_2 sont en accord avec un modèle de substitution contrairement aux valeurs des coefficients e_1 qui ne coïncident pas avec un modèle d'insertion.

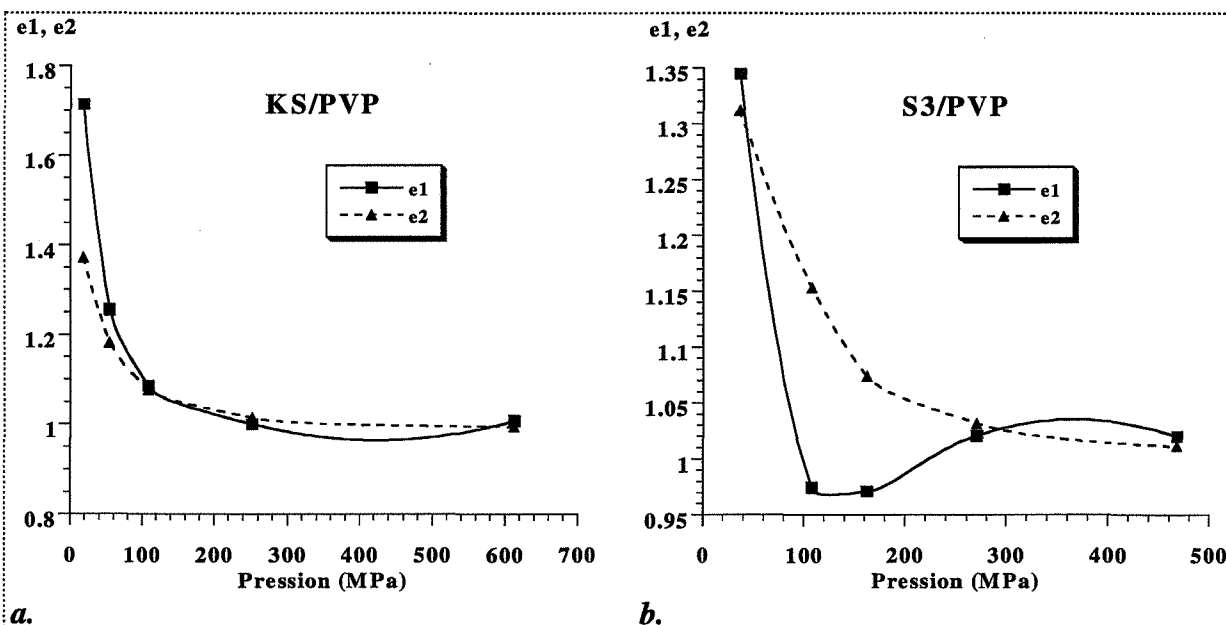












Figure IV.11 : variations des coefficients d'encombrement avec la pression pour des mélanges KS/PVP (a) et S3/PVP (b).


A.3.1.4. Résultats globaux

Nous ne pouvons pas détailler pour chaque mélange réalisé les résultats obtenus. Nous avons donc regroupé dans le tableau IV.2 nos différentes observations pour les mélanges étudiés.

Mélanges	Rapport de taille initiale	Basses pressions	Hautes pressions
Tab/KS (avec ou sans lubrification)	≈ 1		
Tab < 125/KS2 (avec ou sans lubrification)	≈ 6		
S3/PVP (avec lubrification)	≈ 10		
KS/PVP (avec lubrification)	$\approx 3,5$	Faible	
Tab/PVP (avec lubrification)	≈ 3		

Mise en évidence d'effets d'insertion et de substitution.

 Idéauté caractérisée : $f = v_1 f_1 + v_2 f_2$.

 Portions linéaires en forme de V pour des fractions volumiques en KS ou KS2 de l'ordre de 20-25%. Or, sous les pressions envisagées, les effets d'insertion ou de substitution ne peuvent plus être incriminés. Ces composés sont des produits plastiques. Effet cinétique similaire observé par Es-Saheb [11], différent de ceux liés à la substitution ou l'insertion.


 Fluctuation du foisonnement des mélanges autour de ceux des produits purs.

Tableau IV.2 : comportement des foisonnements des différents mélanges sous basses et hautes pressions.

Les deux derniers points présentent en fait des écarts dus aux différences de plasticité ou d'aptitude à la fragmentation de mélange induits par des comportements cinétiques différents.

En conclusion, une généralisation du modèle de Ben Aïm appliquée aux basses pressions est possible pour des mélanges binaires dont les produits purs présentent des tailles très différentes (Tab < 125/KS2, S3/PVP). Lorsque les tailles des produits purs sont proches (Tab/KS), aucun effet d'insertion ou de substitution n'est observé. Le mélange Tab/PVP n'est pas sensible aux différences de taille initiale.

A.3.2. Résultats par l'approche quasi-chimique pour des états contraints ou relaxés

Sur les figure IV.12 et IV.13, nous donnons les évolutions des coefficients K_r de différents mélanges en fonction de la composition avec $a_1 = a_2 = a_{12} = 2$.

Une comparaison entre valeurs de K_{r12} issues de données expérimentales et valeurs de K_{r12} issues de données de porosité calculée est effectuée dans l'hypothèse où le mélange a un comportement idéal.

Les résultats pour chaque mélange étudié :

- ☛ Mélange Tab < 125/KS2 sous porosité relaxée (figure IV.12a) ou sous contrainte (figure IV.12b) :

Une bonne adéquation est observée, dans les deux cas, entre les valeurs Kr_{12} obtenues par la relation I.27 et les valeurs obtenues si le mélange était idéal sauf dans la zone où le rapport de taille joue le plus (0,1 - 0,3 en fraction volumique).

- ☛ Mélange KS/PVP, Tab/KS et Tab/PVP (figure IV.13a, figure IV.13b, figure IV.13c) :

Dans une certaine mesure, le même type de conclusion que celle pour le mélange précédent concernant le rapport de taille des grains initiaux peut être donné pour les mélanges KS/PVP et Tab/PVP. Pour le mélange Tab/KS, le rapport de taille initial entre les produits purs étant sensiblement identique, les écarts à l'idéalité constatés proviennent soit d'un rapport de taille évoluant avec la pression, soit de la différence de nature des produits qui réagissent différemment aux effets « cinétiques ».

- ☛ Mélange S3/PVP (figure IV.13d) :

Nous avons vu au Chapitre II que les comportements à la densification du S3 et de la PVP étaient très proches. Il en est de même pour leurs mélanges où de faibles écarts à l'idéalité sont observés (sur la figure, la dilatation de l'échelle donne une impression de forts écarts).

Ainsi, cette approche nous permet de conclure, qu'en première approximation, une loi idéale pour les mélanges binaires donne des résultats corrects. Cependant, les effets d'insertion décrits par Ben Aïm pour des mélanges de poudre se retrouvent sous pression, en particulier dans une zone [0 - 0,4] en fraction volumique en petites sphères. Nous pouvons en tenir compte pour une description plus fine des phénomènes.

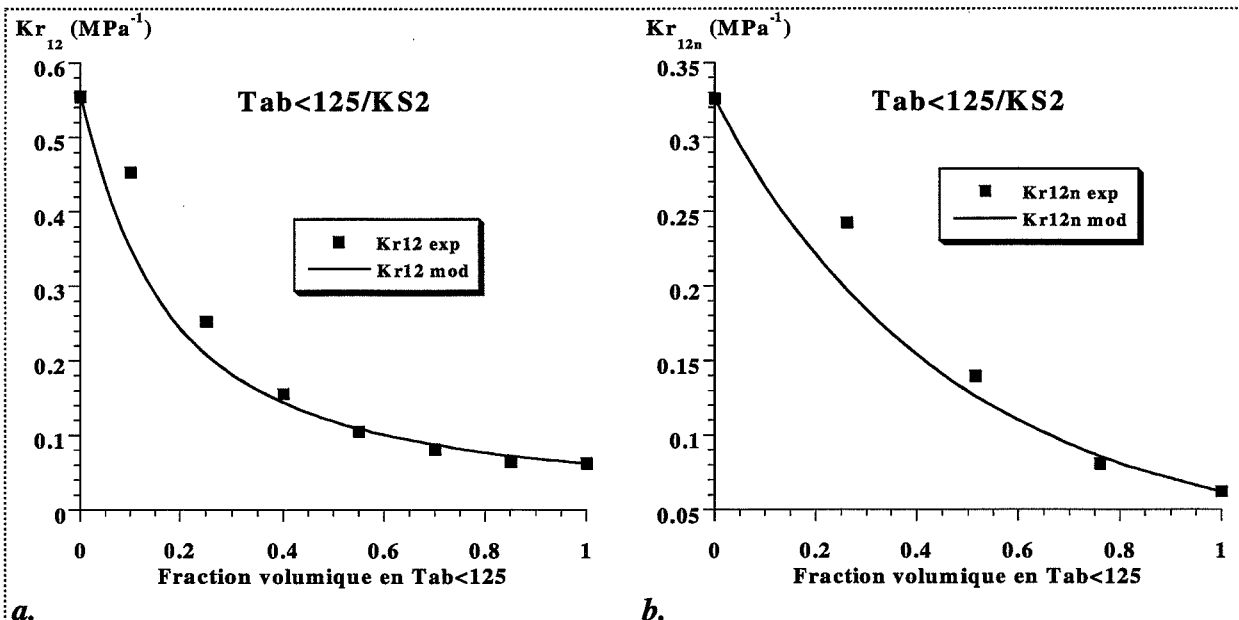


Figure IV.12 : comparaison des évolutions des coefficients Kr_{12} relaxés ou sous pression (Kr_{12n}).

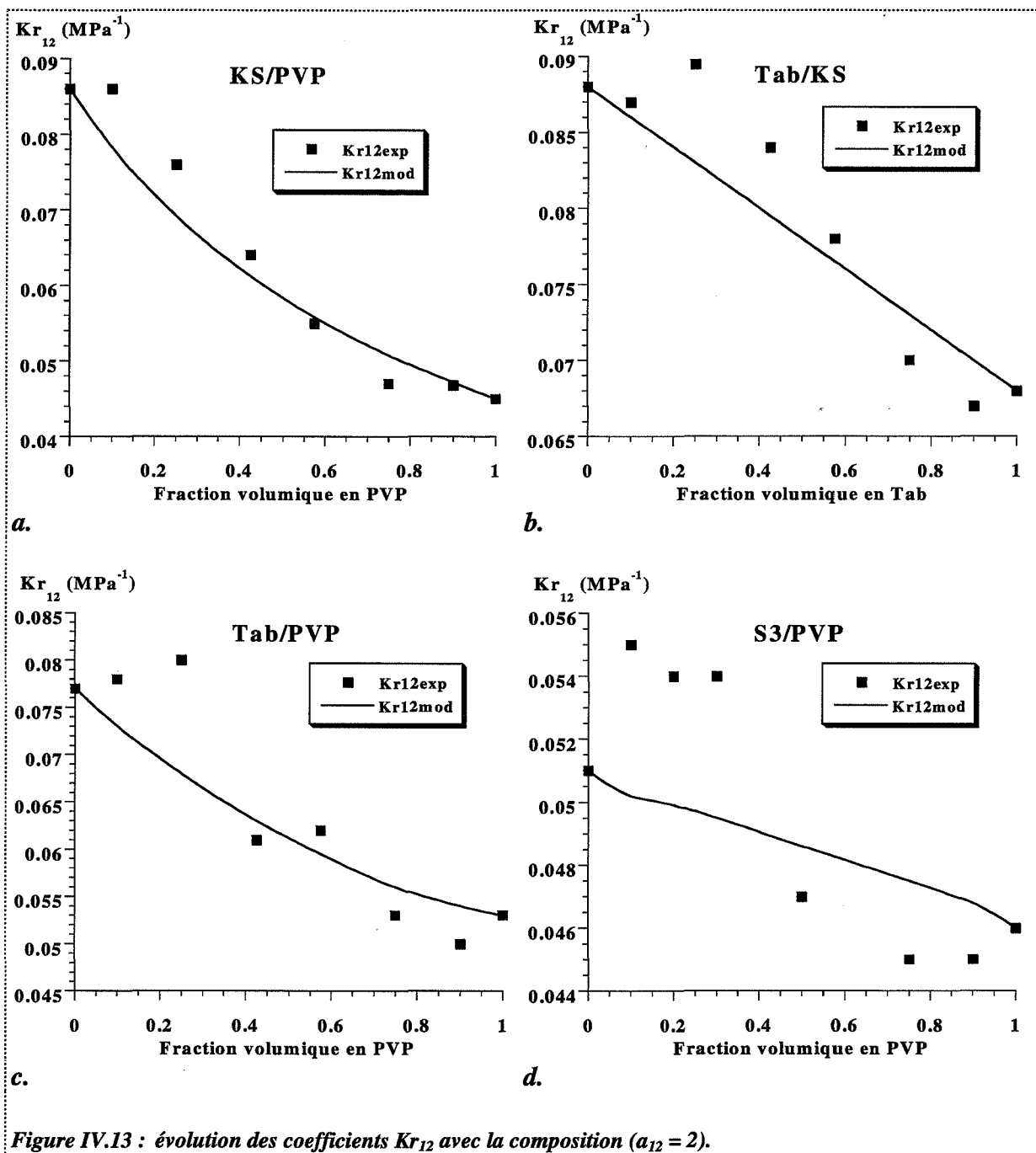


Figure IV.13 : évolution des coefficients Kr_{12} avec la composition ($a_{12} = 2$).

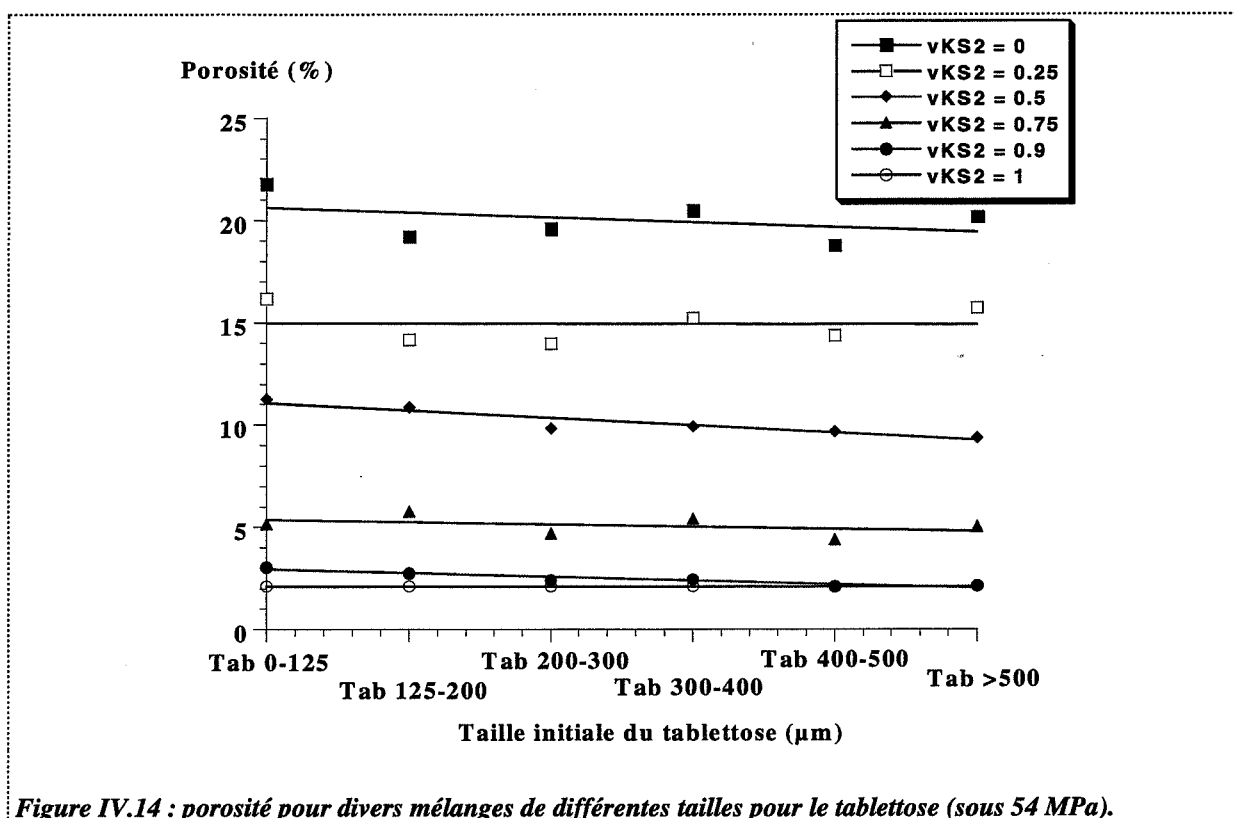
A.3.3. Influence de la taille des grains initiaux

Nous nous sommes intéressés aux mélanges tabletteuse/KS2, pour lesquels la taille initiale en tabletteuse est le paramètre étudié (sans lubrification de la matrice).

La figure IV.14 donne les évolutions de porosité sous 54 MPa de mélanges Tab/KS2 pour des granulométries initiales du tabletteuse de :

- ☛ 0-125 μm
- ☛ 200-300 μm
- ☛ 300-400 μm

- 400-500 μm
- > 500 μm



Nous n'observons pas d'influence du diamètre initial des grains de tablettose sur la porosité des mélanges. En fait sous 54 MPa, la pression est suffisamment forte pour gommer les effets de texture déjà observés sous plus faible pression.

A.3.4. Apport des cycles de compressibilité

Les cycles de compressibilité ont été réalisés pour les mélanges suivants (sans lubrification de la matrice) :

- Tab/KS
- Tab < 125/KS2
- S1/KS2
- S2/KS2
- S3/KS2

Les conditions opératoires sont identiques à celles décrites pour les produits purs (Chapitre II, § A.3.3.).

Les résultats obtenus pour les mélanges saccharose-kétoprofène (KS2) sont semblables, quelle que soit la taille initiale des grains de saccharose. Pour simplifier, nous ne donnerons que les évolutions observées pour le mélange S2/KS2.

La figure IV.15 indique les variations d'énergies spécifiques de compression E_{S2} et E_{S3} pour les divers mélanges.

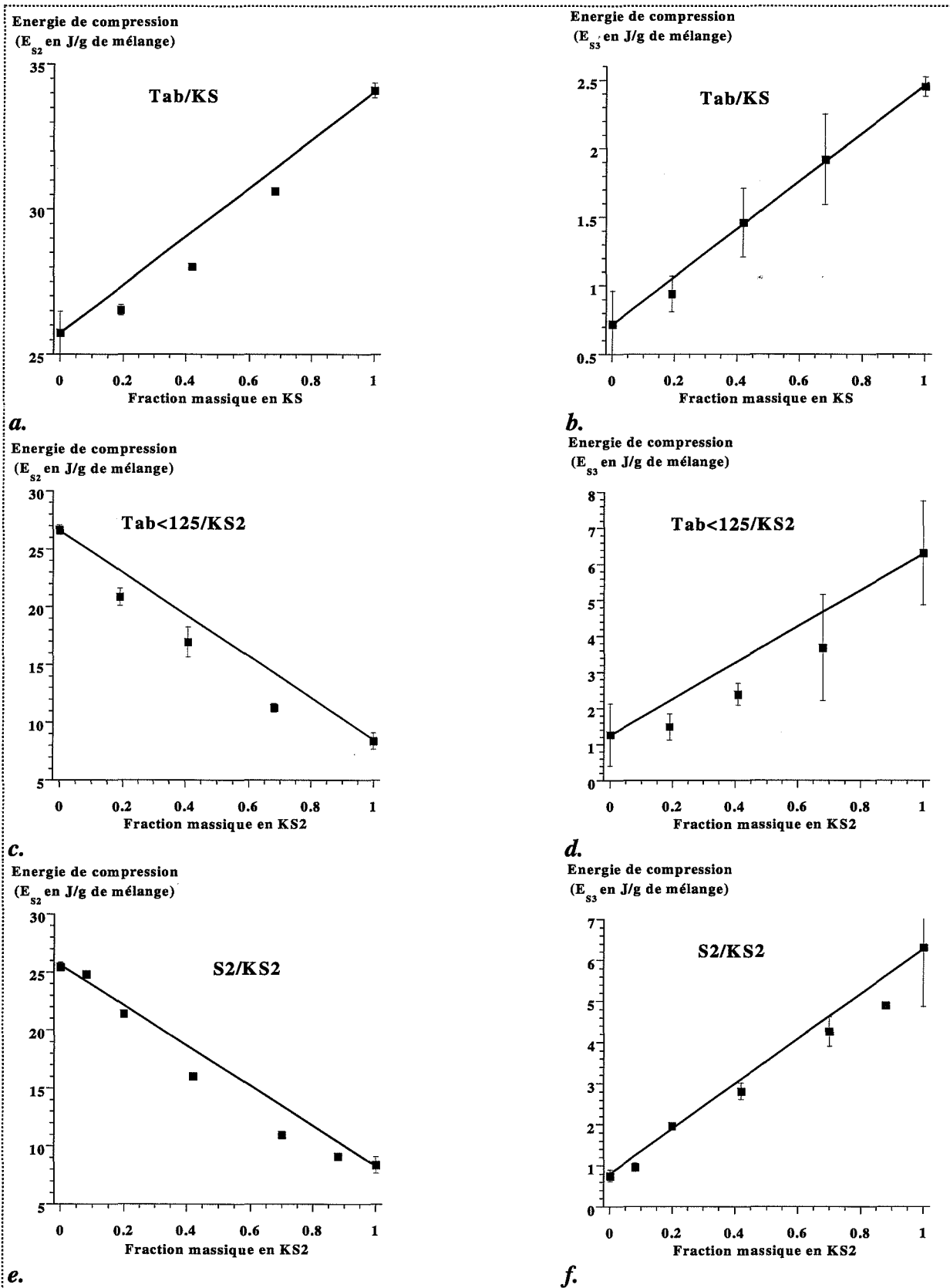


Figure IV.15 : évolution des énergies de compression E_{S2} et E_{S3} pour divers mélanges.

Notons qu'une loi idéale en première approximation donne de bons résultats à la fois sur l'évolution de l'énergie efficace pour réaliser le comprimé E_{S2} et sur l'évolution de l'énergie perdue par déformation élastique E_{S3} .

Les énergies E_{S2} et E_{S3} de mélange sont légèrement inférieures à celles données par une loi « idéale », définie par une relation linéaire de l'énergie spécifique de compression en fonction de la fraction massique.

Ces écarts sont directement reliés à la forme des cycles de compressibilité à partir desquels il est également possible d'obtenir les porosités sous contrainte. Nous avons vu que les évolutions des courbes de compressibilité de mélange étaient fortement sensibles aux textures des produits initiaux ainsi qu'à leur nature. Il en est de même pour les cycles de compressibilité.

A.4. Etude de la surface spécifique de mélanges binaires compactés

Nous indiquerons par quelques exemples les évolutions des surfaces spécifiques de mélange. Les résultats seront présentés de différentes façons.

A.4.1. Présentation $S(X)$

Nous avons remarqué au Chapitre III (§ A.2.2.1.1.) que la présentation $S(X)$ permettait d'observer rapidement tout écart à l'idéalité. Rappelons que, rigoureusement, la loi linéaire idéale ne peut se concevoir que sur des mélanges de poudres, dont les surfaces restent strictement indépendantes. Dans un comprimé, il en va différemment, car des interfaces solide-solide se substituent aux interfaces solide-gaz en partie.

La figure IV.16 indique les évolutions des surfaces spécifiques pour des mélanges Tab/KS (mélanges réalisés sans lubrification). Globalement, on observe des évolutions de surfaces spécifiques presque linéaires avec la fraction massique en KS.

Pour les mélanges Tab < 125/KS2 (réalisés sans lubrification), des évolutions différentes sont observées (figure IV.17) ; ce qui traduit des effets de synergie sur la fragmentation et les déformations des grains.

Pour de faibles pressions (< 15 MPa), un faible écart à l'idéalité (relation linéaire entre les surfaces spécifiques des produits purs) est observé. Pour des pressions supérieures (36 MPa), cet écart est de plus en plus important. Au-delà de 50 MPa, il n'est pas possible de mesurer la surface spécifique du KS2, probablement parce qu'elle est proche de $0 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$. Dans ce cas, nous sommes loin d'une évolution linéaire des surfaces spécifiques pour les fortes pressions.

Les surfaces spécifiques des mélanges S3/PVP (figure IV.18) se rapprochent de l'idéalité, particulièrement dans une zone [0,1 - 1] en PVP, où pour toutes les pressions une évolution globalement linéaire est observée. Une transition nette est visible entre [0 - 0,1] en PVP, où la surface spécifique du S3 est supérieure (sauf à 468 MPa) au prolongement de la partie linéaire de la zone [0,1 - 1]. Nous pouvons donc avancer comme hypothèse que la PVP, outre un

caractère de liant, possède un pouvoir lubrifiant. Additionnée en faible quantité au S3, elle permet une relative protection des grains de S3 contre la fragmentation.

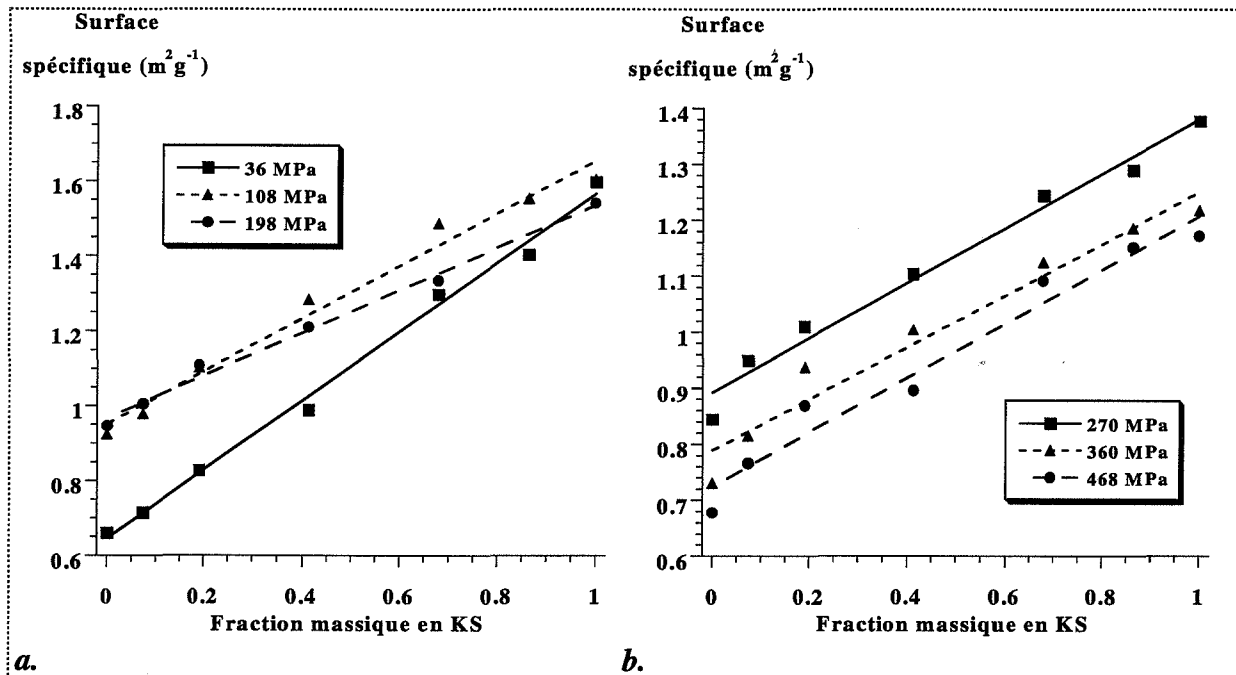


Figure IV.16 : évolution des surfaces spécifiques des mélanges Tab/KS sous différentes pressions.

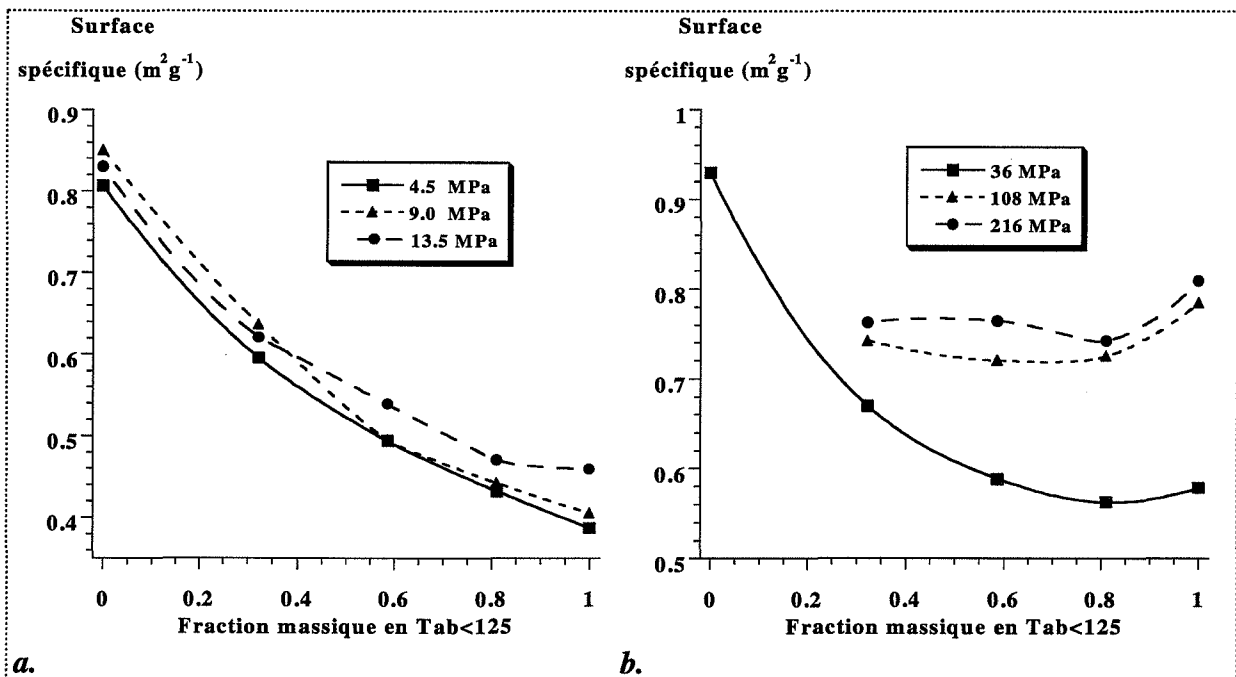


Figure IV.17 : évolution des surfaces spécifiques des mélanges Tab < 125/KS2 sous différentes pressions.

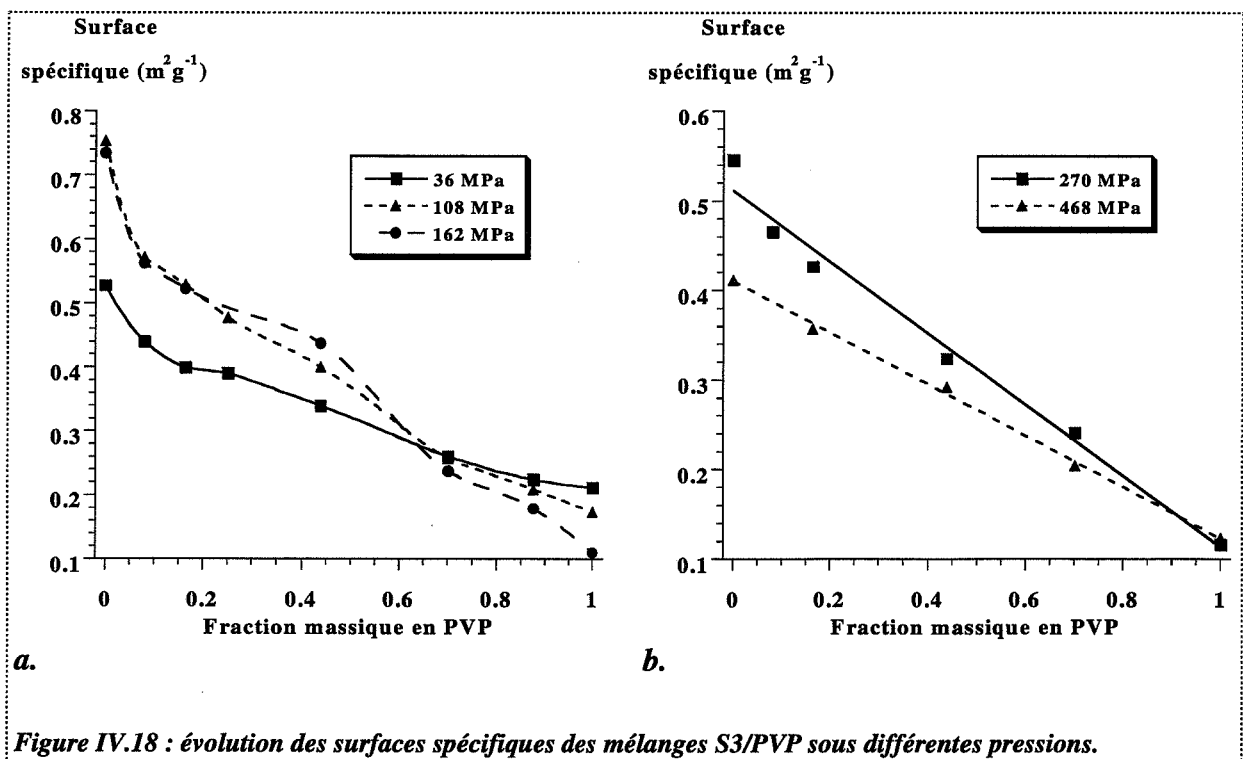
En conclusion, l'évaluation d'écarts à l'idéalité de la fonction $S(X)$ permet de qualifier :

☛ *L'excipient :*

- ☛ *la PVP est un bon lubrifiant et un bon inhibiteur de la fragmentation vis-à-vis du S3 jusqu'à 270 MPa ;*
- ☛ *le Tab < 125 possède les mêmes propriétés vis-à-vis du KS2 à basse pression, car les petits grains du Tab < 125 répartissent mieux les charges locales ; ce qui diminue les risques de rupture granulaire, et les augmentations de surface subséquentes.*

☛ *Le principe actif :*

- ☛ *le KS2, facilement déformable, s'accroche aux grains de Tab < 125, provoquant une diminution de surface spécifique.*



A.4.2. Résultats (modèle Saint-Raymond)

Nous décrivons, ici, les principaux résultats obtenus pour 3 mélanges (Tab/KS, Tab < 125/KS2, S3/PVP).

Les valeurs des divers paramètres du modèle pour le mélange Tab/KS sont données dans le tableau IV.3.

Les calculs ont été effectués selon la procédure décrite au § A.3.1.2.2. du Chapitre II.

Les paramètres K et B de mélange ont des valeurs comprises entre les valeurs K et B des produits purs. Nous n'observons pas d'évolution linéaire des paramètres K et B en

fonction de la fraction massique. Les évolutions des probabilités de fragmentation et de déformation plastique sont inverses de celles de K et B. Ceci provient des valeurs de R_0 : R_0 (KS) > R_0 (Tab).

X_{KS}	0	0,073	0,190	0,414	0,679	0,864	1
K (MPa ⁻¹)	0,210	0,174	0,121	0,075	0,055	0,034	0,029
B (MPa ⁻¹)	$2,5 \cdot 10^{-5}$	$2,8 \cdot 10^{-5}$	$4,4 \cdot 10^{-5}$	$10 \cdot 10^{-5}$	$14 \cdot 10^{-5}$	$23 \cdot 10^{-5}$	$28 \cdot 10^{-5}$
K/R_0^2 (MPa ⁻¹ ·μm ⁻²)	$5,6 \cdot 10^{-3}$	$6,1 \cdot 10^{-3}$	$7,1 \cdot 10^{-3}$	$9,0 \cdot 10^{-3}$	$11 \cdot 10^{-3}$	$10 \cdot 10^{-3}$	$11 \cdot 10^{-3}$
$B R_0^3$ (MPa ⁻¹ ·μm ³)	$5,8 \cdot 10^{-3}$	$4,4 \cdot 10^{-3}$	$3,1 \cdot 10^{-3}$	$2,4 \cdot 10^{-3}$	$1,6 \cdot 10^{-3}$	$1,3 \cdot 10^{-3}$	$1,2 \cdot 10^{-3}$

Tableau IV.3 : évolution des valeurs des paramètres du modèle Saint-Raymond pour le mélange Tab/KS (sans adjonction de lubrifiant).

Pour pouvoir interpréter les valeurs obtenues, il convient donc pour les mélanges de ne s'intéresser qu'aux valeurs brutes K et B.

Pour le mélange Tab < 125/KS2, les différentes valeurs des paramètres sont indiquées dans le tableau IV.4.

$X_{Tab < 125}$	0	0,321	0,587	0,810	1
K (MPa ⁻¹)	0,186	0,029	0,059	0,117	0,210
B (MPa ⁻¹)	$2,3 \cdot 10^{-3}$	$16 \cdot 10^{-4}$	$8,5 \cdot 10^{-5}$	$5,0 \cdot 10^{-5}$	$3,0 \cdot 10^{-5}$
K/R_0^2 (MPa ⁻¹ ·μm ⁻²)	$14 \cdot 10^{-3}$	$2,4 \cdot 10^{-3}$	$2,9 \cdot 10^{-3}$	$3,7 \cdot 10^{-3}$	$5,0 \cdot 10^{-3}$
$B R_0^3$ (MPa ⁻¹ ·μm ³)	0,107	$6,8 \cdot 10^{-3}$	$7,7 \cdot 10^{-3}$	$8,7 \cdot 10^{-3}$	$8,2 \cdot 10^{-3}$

Tableau IV.4 : évolution des valeurs des paramètres du modèle Saint-Raymond pour le mélange Tab < 125/KS2 (sans adjonction de lubrifiant).

Les évolutions des paramètres K et B sont différentes. L'aptitude aux déformations plastiques est plus forte pour le KS2 que pour le Tab < 125. Il en est de même pour les mélanges : un mélange comportant une forte proportion de KS2 présentera un caractère plastique plus prononcé qu'un mélange pauvre en KS2. L'aptitude à la fragmentation des mélanges est plus faible que celles des produits purs. En fait, la détermination du paramètre K pour le KS2 est sujette à caution. Nous n'avons réalisé l'ajustement de ce paramètre que sur quelques valeurs comprises entre 0 et 50 MPa (au-delà, aucune surface spécifique ne peut être mesurée avec suffisamment de précision).

Les valeurs des paramètres du modèle Saint-Raymond pour le mélange S3/PVP sont indiquées dans le tableau IV.5.

X_{PVP}	0	0,08	0,16	0,44	0,70	1
$K \text{ (MPa}^{-1}\text{)}$	0,155	0,105	0,069	0,048	0,009	0
$B \text{ (MPa}^{-1}\text{)}$	$5,9.10^{-5}$	12.10^{-5}	$11,6.10^{-5}$	17.10^{-5}	39.10^{-5}	$1,8.10^{-3}$
$\frac{K}{R_0^2} \text{ (MPa}^{-1}.\mu\text{m}^{-2}\text{)}$	$4,1.10^{-3}$	$2,6.10^{-3}$	$1,6.10^{-3}$	$9,3.10^{-4}$	$1,37.10^{-4}$	0
$B R_0^3 \text{ (MPa}^{-1}.\mu\text{m}^3\text{)}$	$1,39.10^{-2}$	$3,17.10^{-2}$	$3,23.10^{-2}$	$6,37.10^{-2}$	0,20	2,81

Tableau IV.5 : évolution des valeurs des paramètres du modèle Saint-Raymond pour le mélange S3/PVP (avec lubrification externe).

A partir des valeurs numériques obtenues, les mêmes conclusions que précédemment peuvent être tirées : la PVP est un composé plastique et non fragmentaire, le S3 présente une faible plasticité et un fort caractère fragmentaire.

A.4.3. Résultats : nouveau modèle

Les tableaux IV.6, IV.7 et IV.8 présentent les différentes valeurs des paramètres k_F , k , k_{ck} , k_{c1} , K_C et K_F pour trois mélanges de composition variable.

X_{KS}	0	0,073	0,190	0,414	0,679	0,864	1
$k_F \text{ (MPa}^{-1}\text{)}$	0,0042	0,0039	0,0037	0,0029	0,0015	0,0010	0,0025
k	2454	2122	1876	1967	10206	16055	1083
$k_{ck} \text{ (MPa}^{-1}\text{)}$	0,0102	0,0108	0,0130	0,0140	0,0159	0,0152	0,0146
$k_{c1} \text{ (MPa}^{-1}\text{)}$	0,0016	0,0013	0,0011	0,0013	0,0012	0,0012	0,0012
$K_F \text{ (MPa}^{-1}\text{)}$	0,0567	0,0498	0,0459	0,0367	0,0333	0,0256	0,0257
$K_C \text{ (MPa}^{-1}\text{)}$	0,0097	0,0103	0,0125	0,0135	0,0154	0,0148	0,0143

Tableau IV.6 : évolution des valeurs des paramètres pour des mélanges Tab/KS à différentes compositions.

$X_{Tab < 125}$	0	0,321	0,587	0,810	1
$k_F \text{ (MPa}^{-1}\text{)}$	0,0125	0,0070	0,0033	0,0028	0,0019
k	2214	6371	13000	9513	23727
$k_{ck} \text{ (MPa}^{-1}\text{)}$	0,1220	0,0831	0,0433	0,0229	0,0127
$k_{c1} \text{ (MPa}^{-1}\text{)}$	0,00008	0,0020	0,0005	0,0009	0,0019
$K_F \text{ (MPa}^{-1}\text{)}$	0,1629	0,1298	0,0786	0,0597	0,0540
$K_C \text{ (MPa}^{-1}\text{)}$	0,1037	0,0732	0,0401	0,0216	0,0121

Tableau IV.7 : évolution de paramètres pour des mélanges Tab < 125/KS2 à différentes compositions.

X_{PVP}	0	0,16	0,44	0,70	1
k_F (MPa ⁻¹)	0,0017	0,0013	0,0014	0,0016	0,0018
k	18015	15431	6892	4460	705
k_{ck} (MPa ⁻¹)	0,0124	0,0141	0,0140	0,0209	0,0218
k_{cl} (MPa ⁻¹)	0,0022	0,0013	0,0011	0,0006	0,0005
K_F (MPa ⁻¹)	0,0437	0,0321	0,0271	0,0256	0,0160
K_C (MPa ⁻¹)	0,0120	0,0137	0,0137	0,0204	0,0215

Tableau IV.8 : évolution de paramètres pour des mélanges S3/PVP à différentes compositions.

Comme nous l'avons déjà vu au Chapitre II, les critères les plus simples à commenter sont les paramètres K_F et K_C . Pour les trois mélanges considérés, les valeurs K_F et K_C de mélange sont comprises entre celles des produits purs. Pour observer tout écart à l'idéalité, il est nécessaire de réaliser une simulation dont la procédure est décrite au Chapitre III, § A.2.2.2., pour obtenir des valeurs K_F et K_C idéales pour pouvoir les comparer aux valeurs K_F et K_C « expérimentales ».

A.5. Conclusion

Les évolutions des porosités de mélange suivent le plus souvent une loi idéale (linéarité des foisonnements). Tout écart à l'idéalité peut être expliqué par des différences de taille initiale des produits purs et par la nature plastique ou fragmentaire des produits en présence.

Les évolutions des surfaces spécifiques des mélanges sont plus difficiles à interpréter, surtout si l'un des deux produits présente une faible surface spécifique aux fortes pressions (KS2). Globalement, une loi proche de l'idéalité (définie par une loi linéaire de la surface spécifique en fonction des fractions massiques) est observée en première approximation.

B. Cohésion de mélanges binaires compactés

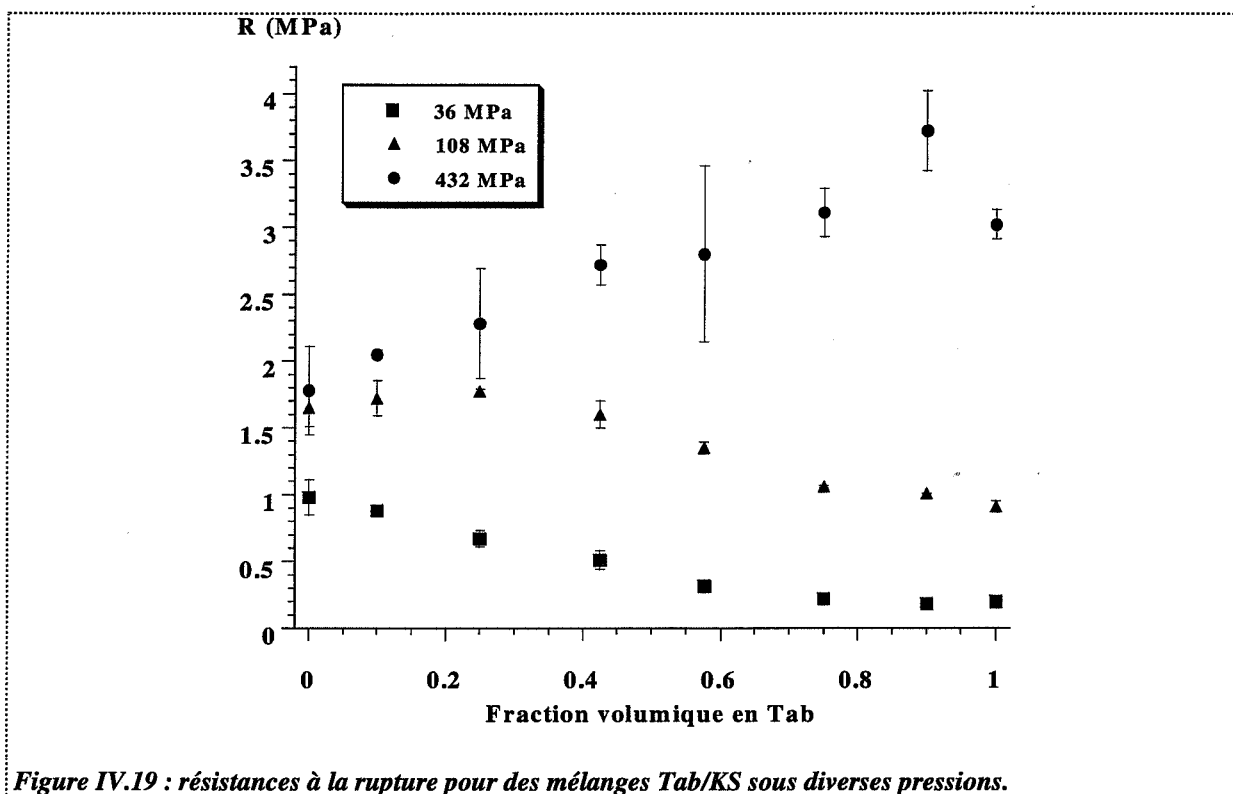
Nous indiquerons pour chaque mélange, les principales observations expérimentales.

B.1. Influence de la taille des grains initiaux

☛ Mélange Tab/KS (avec lubrification de la matrice) :

Nous obtenons pour ce mélange des évolutions de résistances à la rupture proche de la linéarité en fonction de la fraction volumique (figure IV.19).

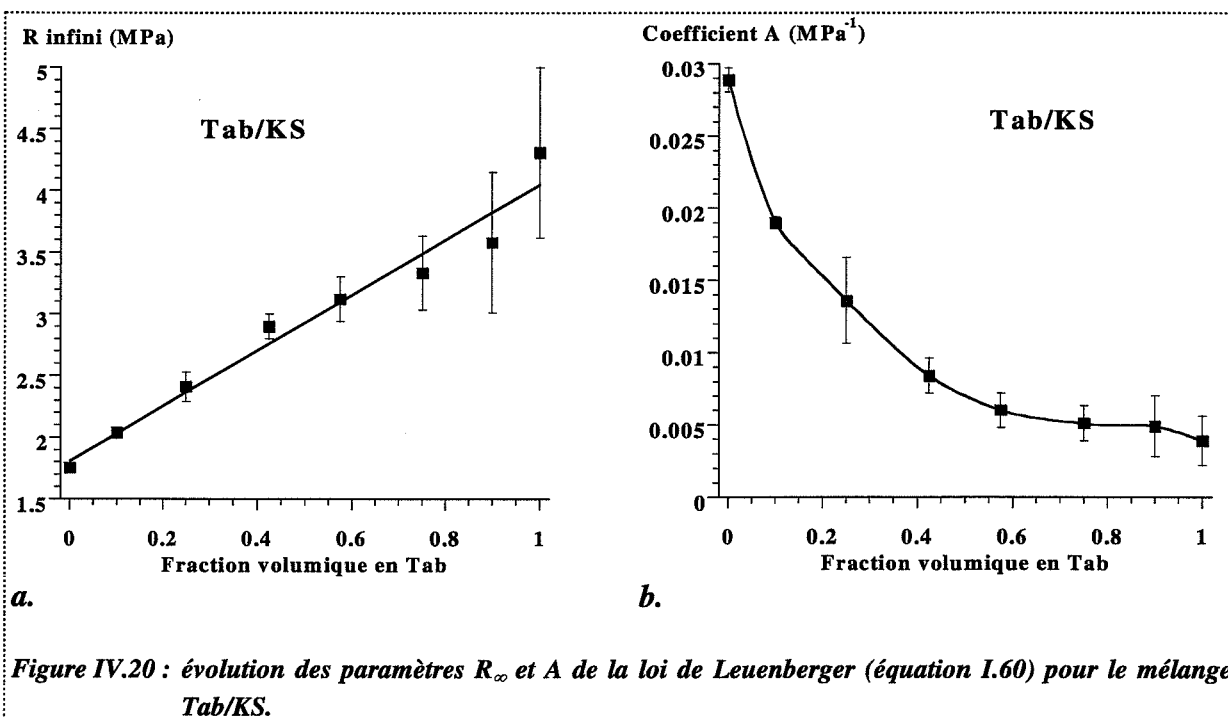
De forts écarts sur les valeurs expérimentales sont observés dus à la présence de clivage aux hautes pressions sur les mélanges et les produits purs, malgré la lubrification de la matrice. Nous attribuons ce phénomène au vieillissement prématuré de la matrice se traduisant par la présence de rayures.



Un ajustement par une loi de Leuenberger pour les mélanges donne de bons résultats. Nous présentons, sur la figure IV.20, l'évolution des paramètres de ce modèle avec la composition.

Le paramètre R_{∞} de mélange présente une évolution quasi linéaire avec la fraction volumique (figure IV.20a). Le coefficient A évolue différemment selon la zone considérée :

- $v_{\text{Tab}} = [0-0,5]$, décroissance quasi linéaire,
- $v_{\text{Tab}} = [0,5-1]$, le paramètre A est constant et égal à celui du tablettose pur.

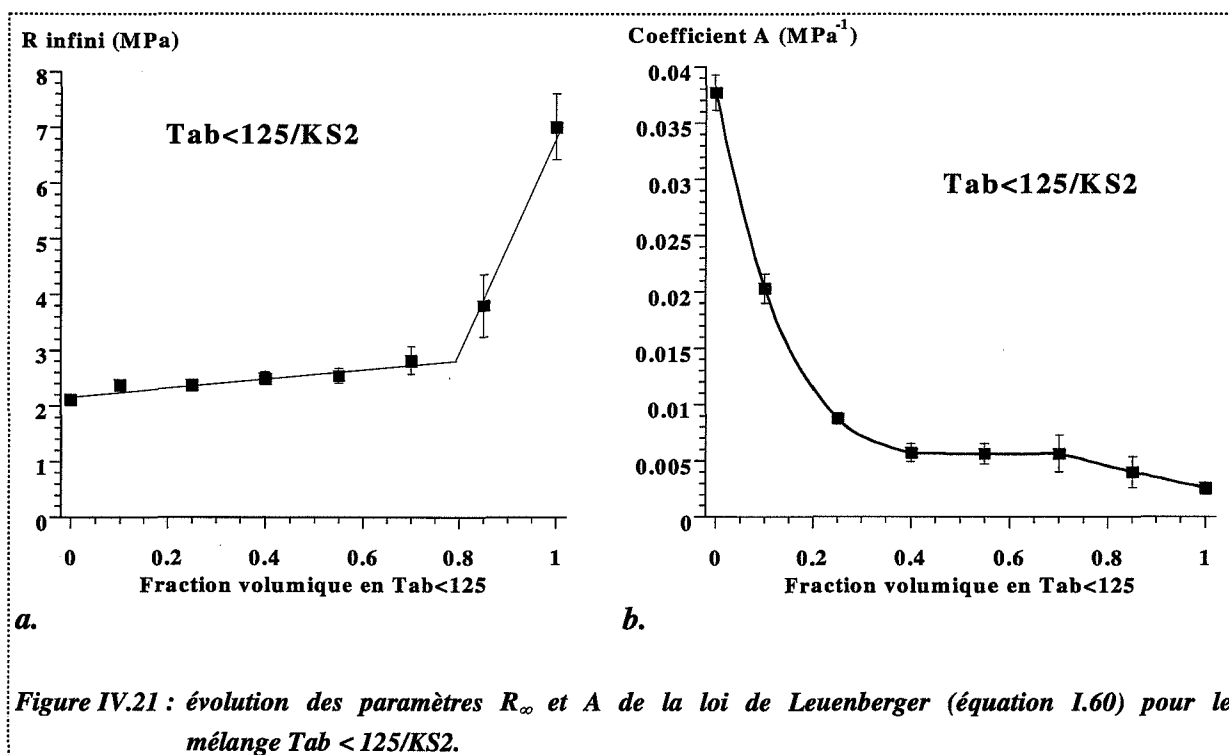


☛ **Mélange Tab < 125/KS2 (avec lubrification de la matrice) :**

Ce binaire a déjà fait l'objet de travaux [12] sans lubrification externe. Les évolutions que nous obtenons avec cette variable opératoire sur les paramètres A et R_∞ sont indiquées sur la figure IV.21.

Le paramètre R_∞ présente une évolution atypique. Pour des fractions volumiques en Tab < 125 inférieures à 0,8, les mélanges ont le même comportement que le KS2 pur, c'est-à-dire une résistance affaiblie. Notons que ce comportement limite (obtenu pour des porosités proches de zéro) est également présent à toutes les pressions. Pour des fractions volumiques $v_{\text{Tab} < 125} < 0,8$, la probabilité pour trouver une ligne, de longueur critique, de gros grains KS2 devient très forte (effet de seuil). Par conséquent, le KS2, qui est ici le produit présentant la plus faible résistance à la rupture, impose son comportement pour des mélanges même à faible teneur en KS2.

Le paramètre A, de même, ne présente pas d'évolution linéaire. Avec seulement 30% en volume de tablettose, le mélange possède les mêmes caractéristiques que le tablettose pur.



☛ **Mélange KS/PVP (avec lubrification de la matrice) :**

Les évolutions des paramètres R_∞ et A pour ce mélange sont données sur la figure IV.22. Notons immédiatement qu'aux fortes pressions, le produit KS ainsi que le mélange à 90% en volume de KS « clivent ». Sans tenir compte de ces points, remarquons que l'évolution du paramètre R_∞ est identique, pour ce binaire, à celle du au binaire précédent (Tab < 125/KS2).

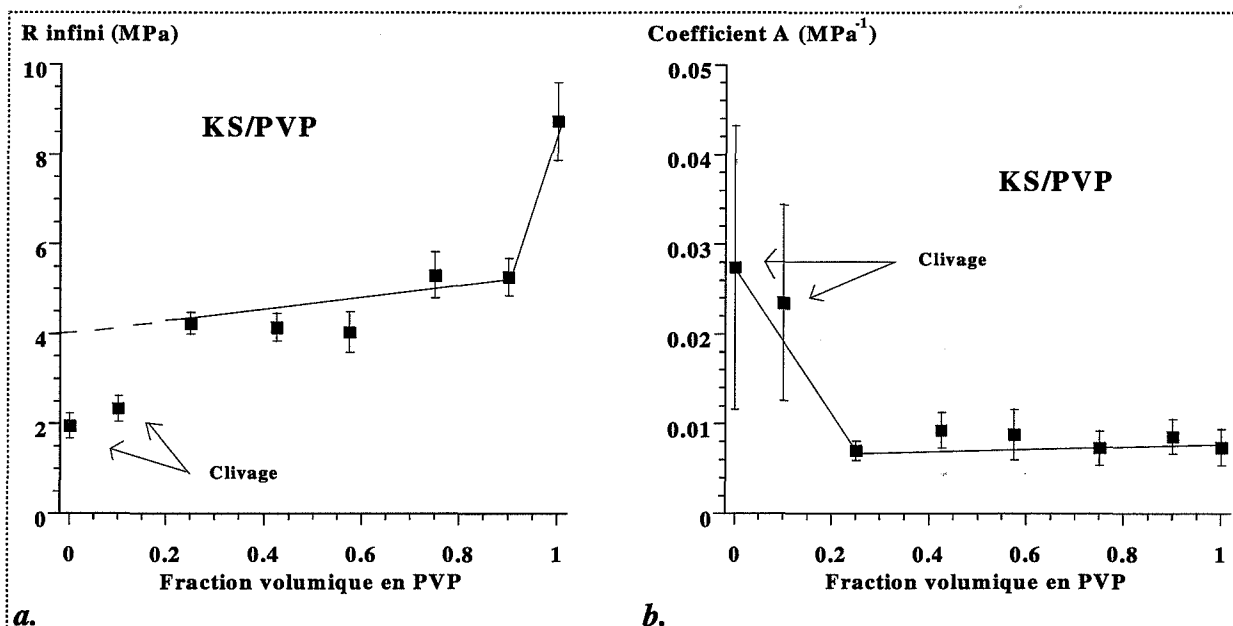


Figure IV.22 : évolution des paramètres R_{∞} et A de la loi de Leuenberger pour le mélange KS/PVP.

Jusqu'à une composition de 0,9 en fraction volumique en PVP, le mélange se comporte, pour les résistances à la rupture, de la même façon quelle que soit la composition. Si on extrapole les résistances mécaniques des mélanges de fraction volumique [0,2-0,9] aux plus faibles compositions, on obtient une résistance limite pour le KS de 4 MPa, au lieu de 2 MPa.

Nous pouvons supposer que la valeur de 4 MPa est une valeur intrinsèque du KS pour les résistances à la rupture et que sans clivage, cette valeur serait obtenue. Ceci est confirmé par des mesures effectuées sur divers kétoprofènes par Ribardièrre [13] qui obtient pour ses produits, proches des nôtres, des valeurs de résistance limite de l'ordre de 4 MPa.

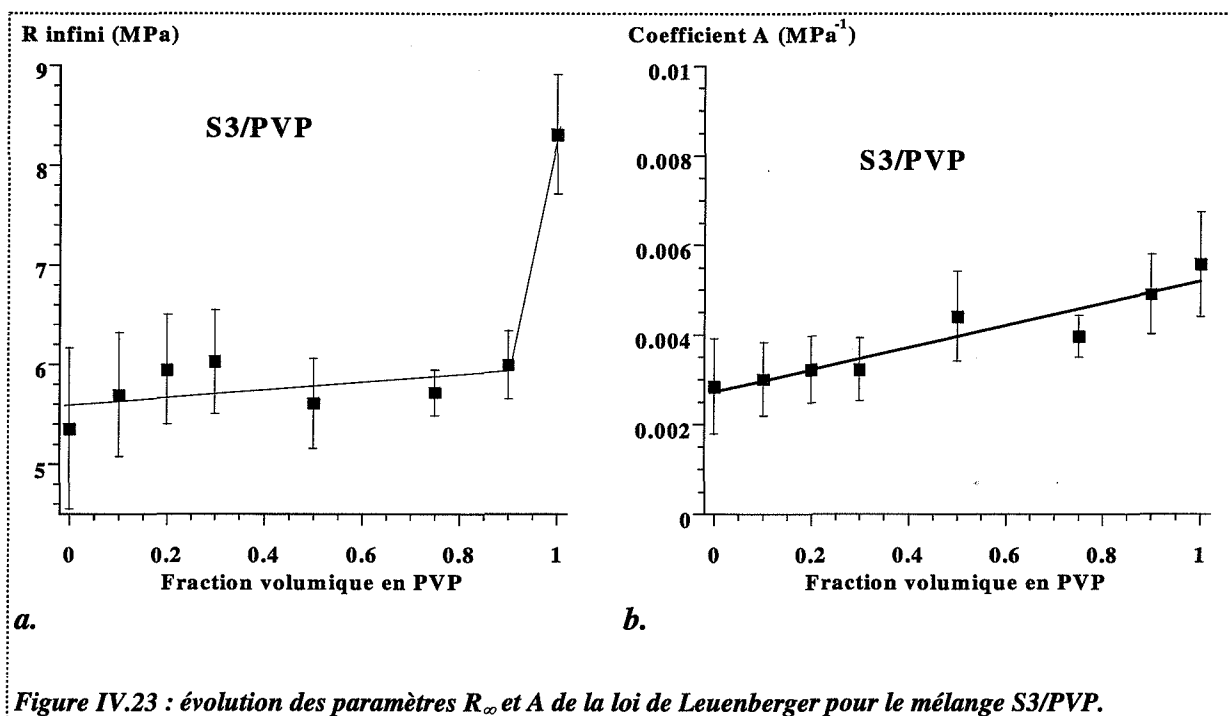
En ce qui concerne les évolutions du paramètre A, sauf dans la zone de clivage [0-0,2], nous observons une valeur constante de ce paramètre avec la composition.

☛ Mélange S3/PVP (avec lubrification de la matrice) :

Les évolutions des paramètres R_{∞} et A pour ce mélange sont données sur la figure IV.23. Cette fois encore, nous observons une forte similitude au niveau de l'évolution du paramètre R_{∞} pour diverses compositions par rapport aux mélanges précédents.

Pour des fractions volumiques en PVP inférieures à 0,9, les mélanges se comportent sur le plan mécanique comme le S3 isolé. Les mêmes explications que celles données pour interpréter les évolutions de R_{∞} pour le binaire Tab < 125/KS2 peuvent être reprises.

Le paramètre A évolue peu en fonction de la composition. Sa valeur est presque constante, car les valeurs de A des produits purs sont quasi identiques.



☛ Mélanges tabletteuse/PVP (avec lubrification de la matrice) :

Les différentes observations sur les mélanges précédents et la présence de variation brutale des résistances à la rupture pour des compositions précises pour des mélanges dont le rapport de taille initiale est important nous ont conduit à déterminer quelle est l'influence de ce facteur sur les propriétés mécaniques. Dans ce but, plusieurs mélanges Tab/PVP ont été réalisés et dont les rapports des tailles initiales sont indiquées dans le tableau IV.9.

Mélange	Tab/PVP	Tab 20-50/PVP	Tab 50-80/PVP	Tab 80-125/PVP	Tab 400-500/PVP
Rapport de taille initiale $R_{\text{Tab}}/R_{\text{PVP}}$	≈ 3	$\approx 0,45$	$\approx 0,8$	$\approx 1,25$	$\approx 5,6$

Tableau IV.9 : mélanges tabletteuse/PVP de taille initiale.

Les différentes évolutions des paramètres R_{∞} et A sont données figure IV.24. Notons que ces paramètres dérivent d'un bon ajustement des données expérimentales.

Nous pouvons constater que la taille initiale du tabletteuse joue fortement sur le comportement des résistances à la rupture des mélanges. Deux catégories de comportement peuvent être distinguées :

- ☛ résistance limite linéaire en fonction de la fraction volumique : mélange Tab 20-50/PVP,

- résistance limite presque constante et égale à la résistance du tablettose pur pour des fractions volumiques en PVP comprises dans la gamme [0-0,8] puis transition très forte dans la gamme [0,8-1] : mélanges Tab 50-80/PVP, Tab 80-125/PVP, Tab 400-500/PVP, Tab/PVP.

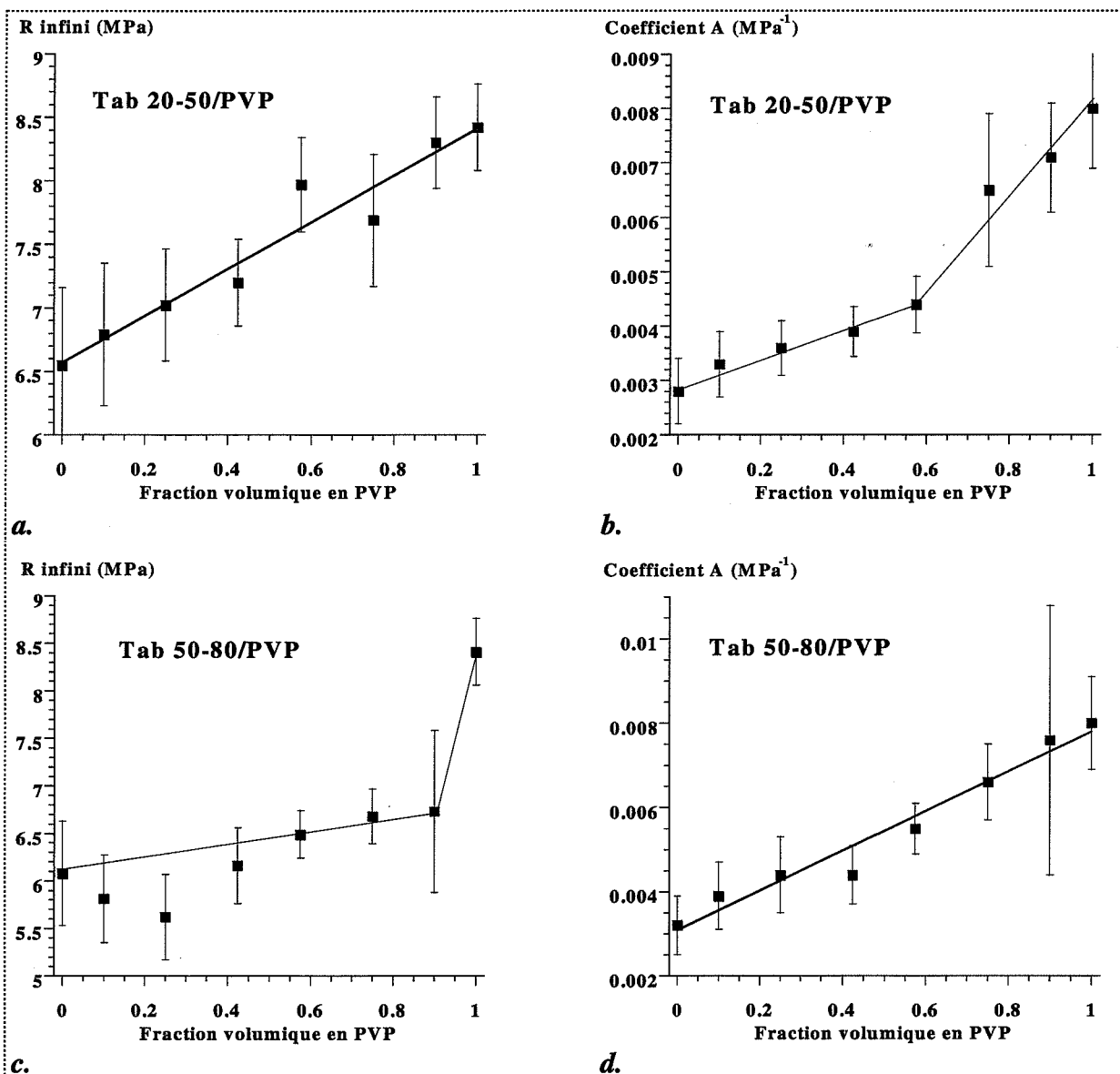
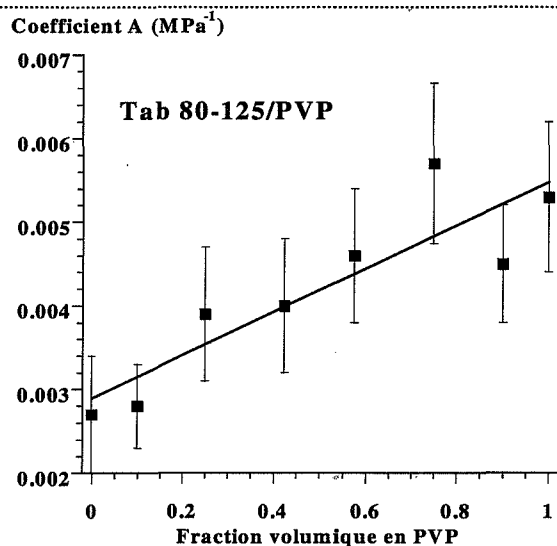
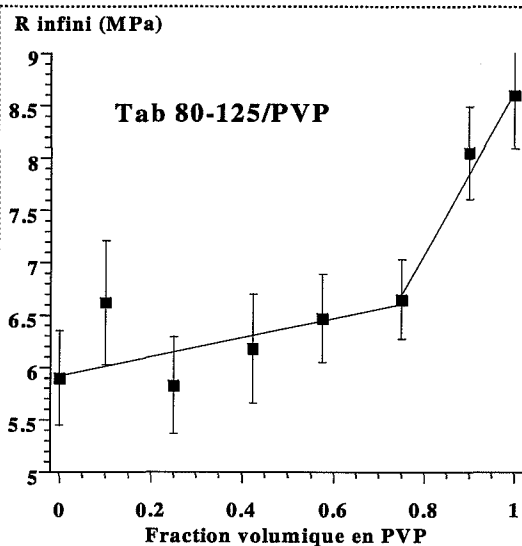
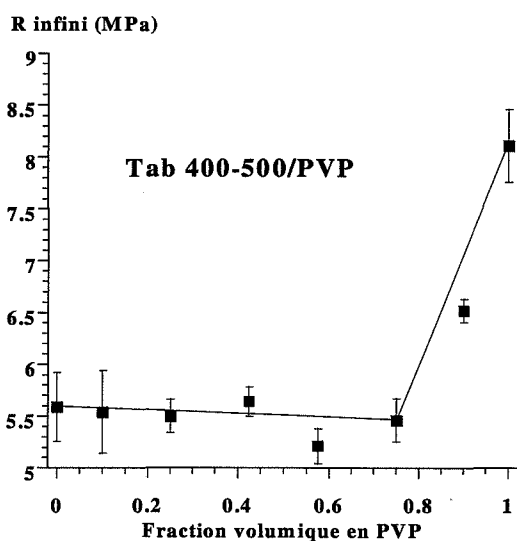


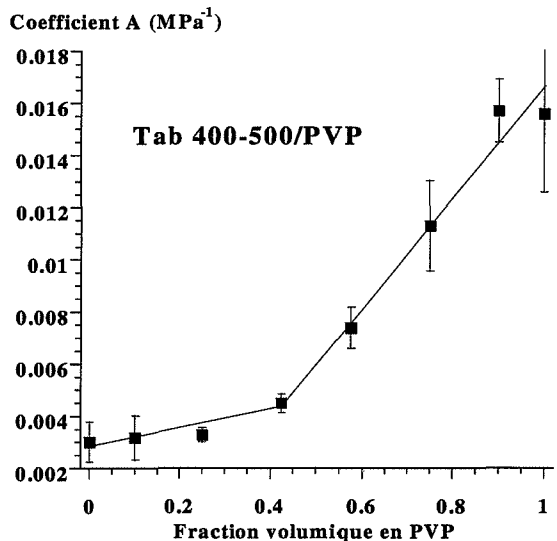
Figure IV.24 : évolution des paramètres R_{∞} et A de la loi de Leuenberger pour des mélanges tablettose/PVP.



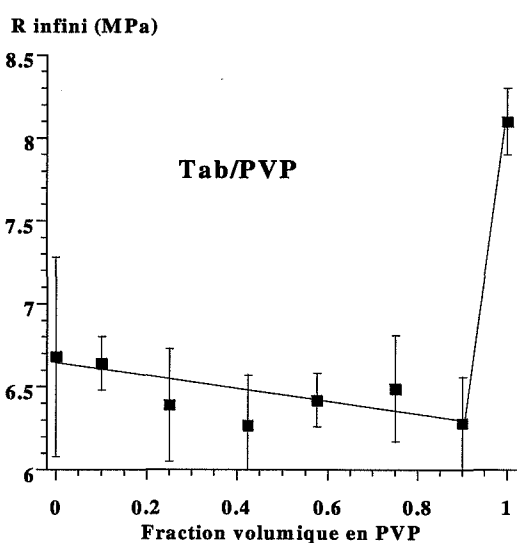
e.



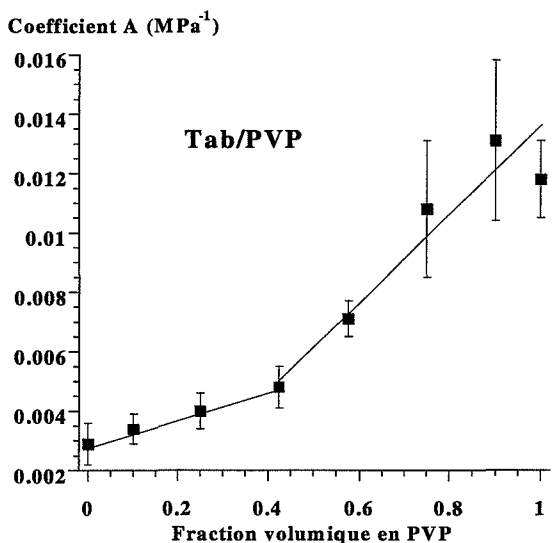
f.



g.



h.



i.

j.

Figure IV.24 (suite) : évolution des paramètres R_{∞} et A de la loi de Leuenberger pour des mélanges tablettose/PVP.

Cette série d'expérience nous permet d'observer deux types de comportement, fonction uniquement de la taille initiale des grains. Nous les avons schématiquement résumés sur la figure IV.25.

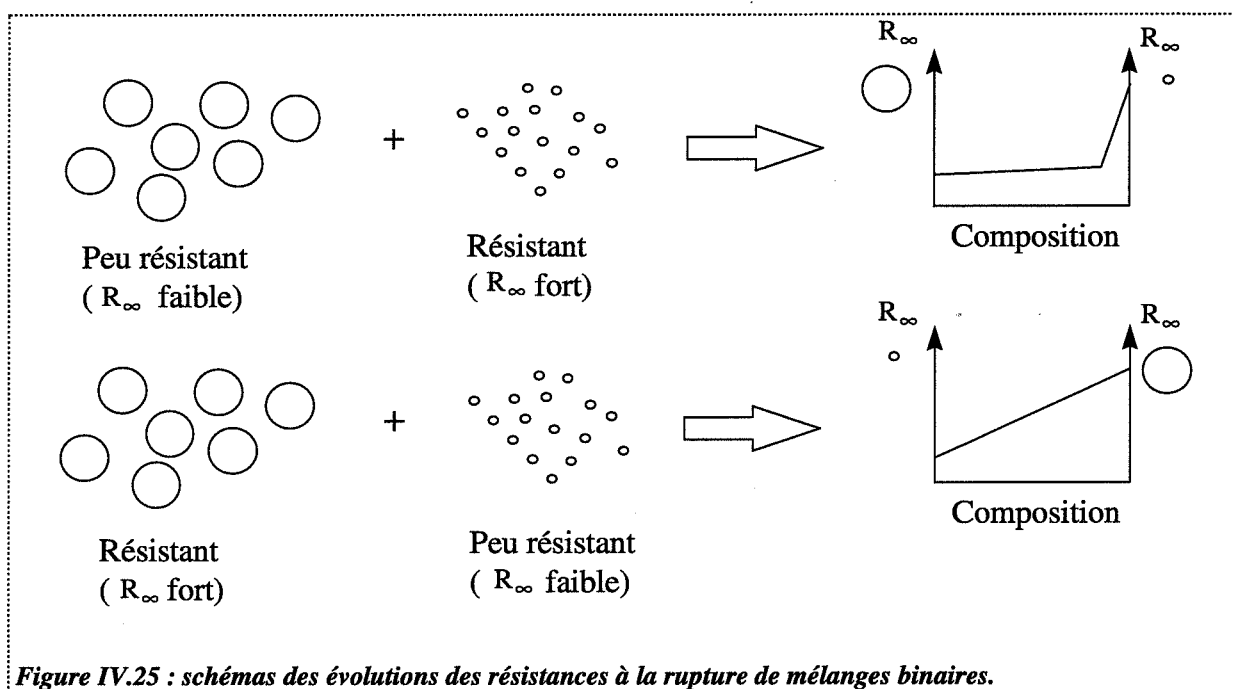


Figure IV.25 : schémas des évolutions des résistances à la rupture de mélanges binaires.

Lorsque les gros grains présentent une faible résistance à la rupture (par rapport aux petits grains), nous observons que ce composé impose sa résistance mécanique aux mélanges, y compris si la fraction volumique en gros grains est faible ($\approx 10\%$) (cas 1).

Lorsque les gros grains présentent une forte résistance à la rupture, nous observons une évolution linéaire des résistances à la rupture des mélanges (cas 2).

En fait, nous pouvons rappeler la notion de taille de défaut critique (Annexe IV.1) à partir duquel on retrouve le cas 1. Pour des mélanges tablettose/PVP, nous avons bien cerné la taille de défaut critique du tablettose qui est de l'ordre de $50\ \mu\text{m}$ pour une PVP de $80\ \mu\text{m}$ de diamètre.

Ainsi, en considérant le mélange Tab 50-80/PVP, le composé à gros grain est aussi le plus résistant (PVP), mais nous avons une évolution du type cas 1. Nous pouvons donc conclure que le schéma de la figure IV.25 n'est pas tout à fait complet et qu'au lieu de la taille des grains considérés, il est plus juste de se baser sur la taille du défaut critique, mais il s'agit d'une valeur plus longue à déterminer, par des mesures de ténacité (Annexe IV.1).

B.2. Présentation selon le système $R(v)$ à ε constant

Nous présentons sur la figure IV.26 les évolutions de $\frac{R}{R_\infty}$ en fonction de la composition pour différentes porosités de divers mélanges.

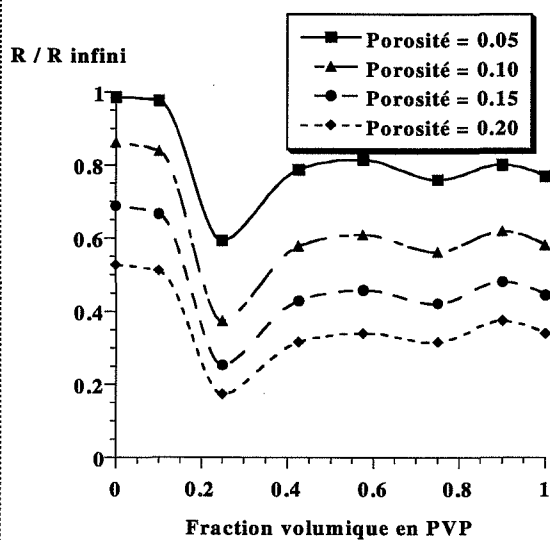
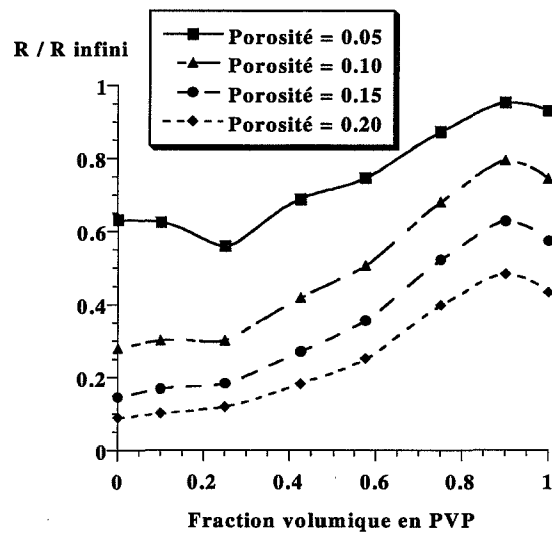
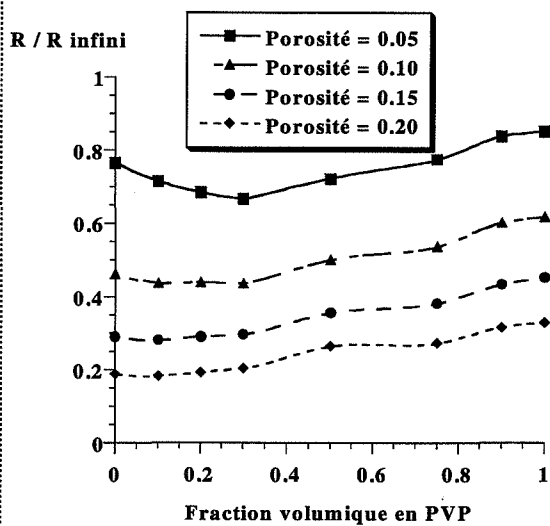
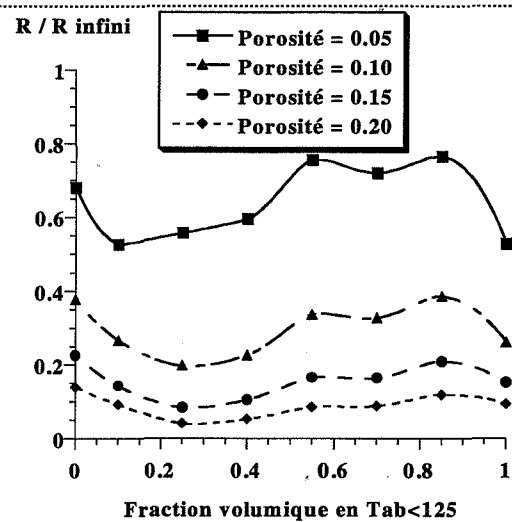
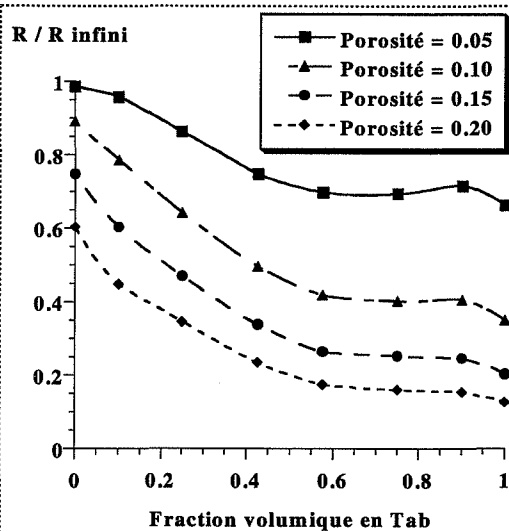


Figure IV.26 : évolution de R/R_{∞} en fonction de la composition pour plusieurs mélanges.

Ces graphiques résument les évolutions de porosité et des résistances mécaniques en éliminant la variable pression. La lecture de ces graphes est simple. Ainsi pour le mélange Tab/KS, nous pouvons voir que pour obtenir une porosité de 20%, le KS pur utilisera déjà 60% de sa cohésion intrinsèque, alors que le tablettose n'en utilisera que 15%. Notons également qu'un mélange avec $v_{Tab} = 0,6$ présente 60% de la cohésion de KS et 15% de celle du tablettose.

B.3. Conclusion

Nous avons mis en évidence que pour des mélanges binaires comprimés, la résistance à la rupture dépendait fortement de la texture initiale des poudres. La taille du défaut critique du composé le moins résistant apparaît comme un paramètre essentiel.

L'introduction de graphe résistance réduite/composition pour différentes porosités, facile d'utilisation semble un outil adapté pour la formulation en milieu industriel.

Conclusion du chapitre

Les divers mélanges réalisés et la mesure conjointe des propriétés de compressibilité et de cohésion nous a permis de valider différents modèles développés dans le Chapitre III. Nous reprenons, propriété par propriété, les résultats significatifs.

☛ Porosité :

L'approche géométrique que nous avons développée en généralisant les modèles de Ben Aïm aux compacts s'avère correcte aux faibles pressions. Les mélanges compactés gardent « en mémoire » les propriétés des mélanges de poudres initiaux. Aux plus fortes pressions, des écarts à l'idéalité sont imputables aux interactions de nature différente entre les produits, et à leurs réponses aux facteurs cinétiques.

☛ Surface spécifique :

Sous pression, nous avons défini l'idéalité comme étant une variation linéaire des surfaces spécifiques, en fonction de la fraction massique. Globalement, nous observons des évolutions le plus souvent proches de l'idéalité. Les écarts à l'idéalité constatés ont été expliqués. Les modèles permettent de conclure que les mélanges ont le plus souvent des comportements plastiques et fragmentaires intermédiaires par rapport à ceux des produits purs.

☛ Résistance à la rupture :

Les résistances à la rupture des mélanges ont des comportements loin de toute idéalité.

Nous nous sommes intéressés aux évolutions avec la composition des résistances R et des résistances R_{∞} . Ces profils sont identiques et indépendants de la pression. Les évolutions peuvent être de deux types :

- linéaire en fonction de la fraction volumique,
- constant puis présence d'un seuil avec une forte variation de résistance.

Nous avons montré que ces profils sont liés à la taille initiale des composés. Il est en particulier nécessaire de contrôler la taille du produit le moins résistant, car au-delà d'une taille critique, le comportement des mélanges, y compris à basse teneur en composé le moins résistant, est le même que celui du produit pur le moins résistant.

Conclusion

Les avantages économiques et pharmaceutiques des comprimés sont tels que cette forme est la plus répandue. Le procédé de compression directe a des atouts appréciables et est le plus rentable pour la fabrication de comprimés et pour leur stabilité. Cependant, les mauvaises propriétés de comprimabilité de certaines substances empêchent pour l'instant sa généralisation systématique (manque de cohésion ou irrégularité de dosage).

Notre travail a eu pour objectif majeur d'approfondir les connaissances sur la compressibilité des poudres et la cohésion des comprimés, de modéliser les phénomènes mis en jeu, pour améliorer les qualités des produits et mieux maîtriser le procédé de compression directe. Pour cela, nous avons proposé deux voies d'étude. Le premier chemin de recherche consistait à déterminer des conditions opératoires correctes permettant d'obtenir les propriétés souhaitées d'un comprimé présentant une formule déjà déterminée. Le second axe d'étude concernait l'aspect formulation, où des corrections de « mauvaises » propriétés sont réalisées par des ajouts d'excipients adaptés.

Nos travaux se sont inscrits dans ces deux voies de recherche. Notre principal but a été d'établir des outils permettant au formulateur d'obtenir plus rapidement une formulation correcte aussi simple que possible. Pour cela, nous avons développé divers modèles qui apportent des réponses fondamentales concernant les mécanismes de densification et de cohésion des comprimés. L'application de ces modèles à des cas concrets en montre la pertinence. Ils permettent d'interpréter les mouvements des grains et de l'espace poreux associé comme des suites de réactions chimiques dont la dernière exprime la disparition de vide par avancée du poinçon.

Les évolutions des grandeurs macroscopiques reliées à ces réactions ont été calculées dans le cadre de ces modèles, et comparées aux évolutions observées expérimentalement. Nous avons procédé systématiquement en mesurant diverses propriétés des comprimés (porosité relaxée ou non, surface spécifique, résistance à la rupture) en faisant varier divers paramètres propres au procédé (pression atteinte, vitesse de compression, durée d'application d'une pression fixée) ou intervenant dans la formule (composition, présence ou non de lubrifiant).

Nous présentons ci-après, propriété par propriété, les résultats significatifs obtenus au cours de ces travaux pour des produits purs et des mélanges binaires qui nous ont permis de mieux comprendre les phénomènes rencontrés.

☛ Porosité relaxée (ϵ) ou sous pression (n) :

Cette propriété facilement mesurée a fait l'objet de nombreuses études, les principales portant sur son évolution en fonction de la pression. Comme nous l'avons montré, les relations porosité-pression, ne présentent pas une bonne adéquation avec les résultats expérimentaux sur toute la gamme de pression étudiée. Aussi, avons nous développé un

modèle généralisant la relation de Heckel (cette relation est un cas particulier de notre modèle), et que nous appelons modèle global car tous les phénomènes permettant une meilleure densification (réarrangement granulaire initial, fragmentation, plasticité, élasticité) sont regroupés au sein d'une seule constante K_r (MPa^{-1}) traduisant l'aptitude à la compressibilité d'une poudre. Ce modèle permet des ajustements corrects de paramètres sur des produits variés dans leur nature (fragmentaire ou plastique) ou leur fonction (excipient ou principe actif). Ainsi, sur des lactoses, des saccharoses (de différente taille), sur la polyvinylpyrrolidone et des kétoprofènes (pur ou modifié par de l'acide stéarique), nous obtenons de bons résultats et nous pouvons établir un classement quantitatif entre ces différents produits. Ce modèle, novateur dans l'approche mécanistique, reste cependant cloisonné dans un contexte classique de type « thermodynamique » où à une pression fixée correspond un état de porosité et de cohésion fixées. Nous avons employé le terme « thermodynamique », par abus de langage, par souci pédagogique, conscients de confondre les états « stables » et « métastables ».

Une étude de type cinétique nous a montré par ailleurs que le facteur temps intervient en pratique de façon nette. Les évolutions dans le temps de la porosité à pression fixée ont été modélisées par une analogie avec les études cinétiques classiques. Ce modèle pourrait dans l'avenir servir de base pour d'autres modèles plus performants de même type, où tous les paramètres mécaniques de la presse seraient pris en compte (vitesse et cycle de compression). *Ceci permettrait d'envisager alors, à partir de résultats du laboratoire, de prévoir le comportement des produits dans des presses industrielles.* Nous avons montré que l'influence de la durée de compression isobare sur les propriétés étudiées était d'autant plus marquée que les poudres initiales présentaient une répartition en taille monodisperse (saccharose S3, kétoprofène KS2). Inversement, ces influences sont plus faibles pour des produits de taille polydisperse (lactose Tab, kétoprofène KS).

Enfin, les études sur produits purs doivent également prendre en compte certains paramètres texturaux des poudres et en particulier la taille des grains initiaux. Nous avons indiqué que pour le saccharose, les évolutions de porosité avec la taille des grains ne suivaient pas toujours les types d'évolutions décrits dans la littérature.

Les évolutions des porosités de mélanges binaires de *poudres*, dont le rapport de taille varie, sont relativement bien modélisées dans la littérature. Cependant, les évolutions de ces mélanges sous pression n'étaient jusqu'à présent que peu étudiées. Nous avons indiqué que des écarts à l'idéalité (que nous avons définie) existaient sous faibles pressions. Ils s'expliquent par des mécanismes d'insertion et de substitution, mécanismes envisagés jusqu'à présent uniquement pour des mélanges de poudres. Sous plus fortes pressions, des écarts à l'idéalité peuvent subsister. L'introduction de coefficients d'encombrement sous pression permet de décrire assez correctement les écarts constatés sur plusieurs mélanges (Tab < 125/KS2, S3/PVP). Différents types de comportement ont été notés. Nous pouvons l'expliquer par la nature des produits en présence (fragmentaire-plastique). Nous avons montré que chacun des phénomènes de densification envisagés dépendait du temps de façon différente.

☛ Surface spécifique :

L'étude de cette propriété apporte des informations complémentaires sur les mécanismes de densification. Une quantification de la fragmentation et de la plasticité d'un produit existait déjà, basée sur des mesures expérimentales de l'aire spécifique en fonction de la pression appliquée. Un **modèle numérique** de bilans de population permettait d'arriver à interpréter les courbes à maximum observées surface-pression.

Nous avons repris le modèle précédent en modifiant les hypothèses de base et en simplifiant le nombre de classes granulaires en présence (deux seulement) pour **obtenir une relation analytique** entre la surface spécifique et la pression.

Conjointement, une relation porosité-pression déduite de ce modèle a été posée. L'ajustement *simultané* des paramètres intervenant dans ces deux relations grâce aux données expérimentales conduit à de très bons résultats sur tous les produits utilisés, avec des valeurs réalistes comme celle concernant le rapport de taille des classes granulaires dans le cas du tabletose. Il est alors possible de quantifier la fragmentation et la plasticité d'un produit. Ce modèle est le seul capable de bien préciser les influences de chacun des deux phénomènes jouant sur les évolutions de porosité. Il permet d'accéder à des informations plus spécifiques que celles données dans le modèle global (développé dans le paragraphe porosité).

De même que pour les évolutions de porosité, nous avons suivi les évolutions des surfaces spécifiques avec la durée de compression isobare. Cette étude nous a permis de montrer que :

- l'étape de fragmentation est rapide, et intervient majoritairement aux basses pressions,
- la déformation plastique est un phénomène lent, sensible majoritairement aux fortes pressions.

Chaque produit possédant à la fois une nature ambivalente plastique-fragmentaire, il apparaît ainsi une forte dépendance de tous les produits aux facteurs cinétiques. Cette dépendance sera d'autant plus élevée que le caractère plastique sera important et que les pressions maximales atteintes seront grandes.

Les surfaces spécifiques de mélanges binaires comprimés suivent globalement une loi idéale (que nous avons définie par extension de la loi posée pour les poudres), sauf dans certains cas, comme pour le mélange saccharose S3/polyvinylpyrrolidone PVP où la PVP protège les grains de S3 de la fragmentation.

☛ Résistance à la rupture R :

Le mode de rupture varie selon la pression de consolidation. Nous avons mis en évidence qu'aux faibles pressions le mode de rupture intergranulaire est prédominant tandis qu'aux

pressions plus fortes, des ruptures intragranulaires sont observées. Par conséquent, les modèles existant, ne se basant que sur un seul de ces phénomènes, ne sont pas complets. Nous avons donné les ébauches d'un modèle qui pourrait s'appliquer dans chacun des cas.

Comme pour les évolutions de porosité, nous avons suivi les évolutions des résistances à la rupture avec la durée de compression isobare. Une corrélation très nette entre porosité et résistance à la rupture est observée dans ce cas, d'où nous avons tiré une généralisation de l'équation de Ryshkevitch valable pour des états « hors d'équilibre ».

Nous avons utilisé deux types de corrélation $R(\epsilon)$ donnant de bons résultats sur les produits étudiés : celle de Ryshkevitch et celle de Leuenberger. Les limites d'application de chaque relation ont été établies.

Enfin, les influences de texture et en particulier la taille des grains (pour le saccharose) nous ont donné des résultats surprenants et peu habituels par rapport à ceux de la littérature.

Les tailles de grains ont également une forte influence sur les résistances à la rupture dans le cas des mélanges binaires. Il est indispensable de contrôler la taille du produit le moins résistant car au-dessus d'une taille critique, il impose sa résistance intrinsèque aux mélanges même si sa présence en volume est très faible (de l'ordre de 10-20%). Nous avons en particulier établi que la taille critique du tablettose dans un mélange Tab/PVP était de l'ordre de 50 μm pour une PVP de 80 μm de diamètre.

Par la suite, une telle étude devrait permettre d'envisager des formulations plus complexes. La prise en compte d'autres phénomènes, négligés dans le cadre de nos travaux (comme l'élasticité), pourrait améliorer les modèles existants en les complétant. Des progrès sur la connaissance des propriétés mécaniques et des aptitudes à la dissolution des comprimés pourraient aider à la définition des conditions opératoires nécessaires à la production de comprimés. Ajoutées à une maîtrise plus complète du cycle de compressibilité, de telles études devraient assurer ainsi des conditions encore meilleures pour produire des comprimés.

Annexe I.1

Modèle de Saint-Raymond [16]

Ce modèle décrit deux des phénomènes se produisant lors de la compression de poudre :

- ☛ la fragmentation qui intervient si les grains sont fragiles,
- ☛ la déformation plastique liant les grains.

Pour chacun de ces phénomènes, nous pouvons écrire une équation analogue à une réaction quasi-chimique. Ainsi, un grain de taille i peut se casser en deux grains non identiques, et la réaction correspondante sera écrite :

$$< i > = < i + 1 > + < i + T > \quad (\text{A.I.1.1})$$

Le grain i symbolisé par $< i >$ se fragmente en deux grains de tailles différentes $< i + 1 >$ et $< i + T >$. Le rapport de volume de ces deux grains fragmentés est noté s (supérieur ou égal à 1) ; il est relié à T , appelé période de fragmentation, représentant le nombre de scissions successives nécessaires pour que les plus gros des deux grains fils à chaque scission conduisent à un grain de même taille que le grain $< i + T >$. Ceci permet de limiter le nombre de classes granulométriques et de rendre les résolutions numériques plus aisées.

Pour la déformation plastique :

$$C_j + < i > = C_{j+1} \quad (\text{A.I.1.2})$$

Un grain $< i >$ est incorporé au compact déjà formé C_j . L'association du grain et de C_j devient C_{j+1} . Une lacune est libérée. De proche en proche, cette lacune remonte au niveau du poinçon puis s'annule sous l'avancée de celui-ci. Ce mécanisme ne prend pas en compte les déformations partielles pouvant intervenir au cours de la compression. Les grains sont soit totalement déformés soit non déformés, répondant ainsi à une loi du type tout ou rien.

Bien entendu, fragmentation et déformation peuvent exister en parallèle. Leur intensité est quantifiée par deux constantes, K (constante de fragmentation en MPa^{-1}) et B (constante de déformation plastique en MPa^{-1}).

Ces deux constantes peuvent être déterminées grâce aux variations avec la pression d'une grandeur macroscopique observable, la surface spécifique.

Les surfaces spécifiques sont déterminées par mesures B.E.T. (Brunauer, Emmett et Teller) pour diverses pressions de consolidation des compacts. D'après l'allure de la courbe obtenue, un logiciel original d'optimisation de calculs de bilans de population permet d'ajuster les deux paramètres K et B en fonction d'une variable supplémentaire, le rapport de volume s .

Plus s est élevé, plus la fragmentation est dissymétrique. Par exemple $s = 1$ indique que les grains se fragmentent en deux parties égales, $s = 8$ souligne une assez forte dissymétrie (le rapport des rayons des grains fragmentés vaut 2).

La détermination des constantes K et B permet de dresser un bilan de population des diverses classes de grains (créées par des phénomènes de fragmentation ou supprimées par déformation plastique).

A partir de ces considérations, nous avons développé un modèle permettant de connaître l'évolution de la porosité en fonction de la pression de consolidation. Il a été conçu en modifiant certaines hypothèses du modèle précédent, et en appliquant les relations suivantes établies pour un système granulaire poreux subissant une contrainte de pression.

A.1. Hypothèses, solutions générales et mécanismes

Le système granulaire, dans un état de compaction donné, comprend deux ensembles conformément à l'hypothèse d'une compaction en tout ou rien :

- ☛ un espace compacté totalement où les porosités internes et intergranulaires sont nulles,
- ☛ un espace non compacté, dans un état analogue à celui de départ.

Le volume poreux V_p s'exprime alors comme la somme d'un volume poreux intragranulaire V_{pi} et d'un volume poreux intergranulaire V_{pe} dans l'espace non compacté :

$$V_p = V_{pe} + V_{pi} \quad (\text{A.I.1.3})$$

Le volume apparent V_a est la somme du volume poreux et du volume de matière solide V_{s0} :

$$V_a = V_{pe} + V_{pi} + V_{s0} \quad (\text{A.I.1.4})$$

La porosité $\varepsilon(P)$ du système soumis à une pression P sera exprimée par :

$$\varepsilon = \frac{V_{pe} + V_{pi}}{V_{pe} + V_{pi} + V_{s0}} \quad (\text{A.I.1.5})$$

V_{pe} et V_{pi} sont fonctions des porosités intergranulaires ε_e et intragranulaire ε_i de la partie non compactée du système granulaire :

$$\varepsilon_e = \frac{V_{pe}}{V_{pe} + V_{pi} + V_s} \quad (\text{A.I.1.6})$$

V_s est le volume de matière correspondant aux grains individuels, non associés au compact, lorsque le système est soumis à la pression P :

$$\varepsilon_i = \frac{V_{pi}}{V_{pi} + V_s} \quad (\text{A.I.1.7})$$

$$V_s = \sum_{i=0}^{n_c} \frac{4}{3} \pi R_i^3 N_i \quad (\text{A.I.1.8})$$

avec : n_c : nombre de classes granulaires considérées

R_i : rayon des grains i

N_i : nombre de grains de rayon R_i

N_0 : nombre de grains initiaux

N_{Ri} : nombre relatif de grains de rayon R_i , avec : $N_i = \frac{N_{Ri}}{N_0}$

D'où :

$$V_s = V_{s0} V_v(P) \quad (\text{A.I.1.9})$$

avec $V_v(P)$ fraction volumique de grains individuels non compactés à la pression P .

$$V_v(P) = \sum_{i=0}^{n_c} \left(\frac{R_i}{R_0} \right)^3 N_{Ri}(P) \quad (\text{A.I.1.10})$$

A partir de (A.I.1.6) et (A.I.1.9), V_{pe} et V_{pi} se mettent sous la forme :

$$V_{pe} = \frac{\varepsilon_e}{1 - \varepsilon_e} \frac{V_{s0} V_v(P)}{1 - \varepsilon_i} \quad (\text{A.I.1.11})$$

$$V_{pi} = \frac{\varepsilon_i}{1 - \varepsilon_i} V_{s0} V_v(P) \quad (\text{A.I.1.12})$$

En remplaçant dans (A.I.1.5) V_{pe} et V_{pi} par leurs expressions, nous calculons la porosité du système soumis à une pression P :

$$\varepsilon(P) = \frac{\frac{\varepsilon_e}{1 - \varepsilon_e} V_v(P) + \varepsilon_i V_v(P)}{\frac{\varepsilon_e}{1 - \varepsilon_e} V_v(P) + 1 - \varepsilon_i + \varepsilon_i V_v(P)} \quad (\text{A.I.1.13})$$

Pour la poudre non compactée, la porosité initiale ε_0 , la porosité intragranulaire fermée ε_{i0} et la porosité intergranulaire ε_{e0} de la poudre (à pression de compaction nulle) sont reliées par :

$$1 - \varepsilon_0 = (1 - \varepsilon_{i0}) (1 - \varepsilon_{e0}) \quad (\text{A.I.1.14})$$

Le système en partie compacté de porosité globale $\varepsilon(P)$ présente dans la partie non compactée la porosité $\varepsilon'(P)$ exprimée par :

$$1 - \varepsilon' = (1 - \varepsilon_i)(1 - \varepsilon_e) \quad (\text{A.I.1.15})$$

ε_i comme ε_e peuvent a priori varier avec la pression appliquée. Néanmoins, Saint-Raymond considère les porosités inter et intragranulaire constantes avec la pression de consolidation : la variation de ε_e avec P est supposée faible et ε_e garde tout au long de la compression une valeur proche de la valeur initiale. La valeur ε' est alors pratiquement égale à ε_0 . La valeur ε_e est donc déterminée par l'équation (A.I.1.14) puis remplacée dans l'équation (A.I.1.13) pour calculer $\varepsilon(P)$ connaissant les lois de distribution granulaire, fonctions de la pression, calculées à partir des valeurs de K et B .

Par conséquent, l'évolution de la porosité ne serait due d'après Saint-Raymond qu'au phénomène de déformation plastique traditionnellement très limité aux basses pressions d'où des écarts importants entre porosités calculées et porosités observées [18].

Annexe I.2

Loi de variation du volume poreux avec la pression appliquée

Nous cherchons à calculer la relation différentielle liant le volume poreux V_{pe} à la pression dans un système granulaire soumis à une augmentation régulière dans le temps de la pression appliquée, supposée identique en tout point du système, grâce à des petits incréments de pression dP après des temps dt . Le système se réarrange par mouvement de lacunes et de grains.

C_{Lm} désigne la concentration en lacunes moyennes, volume poreux moyen associé à un grain moyen. Nous poserons que cette concentration, dans la solution lacunes-solide, s'exprime par la relation :

$$C_{Lm} = \frac{n_{Lm}}{(V_{s0} + V_{pe})} \quad (A.I.2.1)$$

où n_{Lm} représente le nombre de lacunes dans la partie non compactée de la matrice.

Sous une pression de consolidation donnée, la quantité de lacunes (en moles) est reliée au volume poreux par la relation :

$$n_{Lm} = \frac{V_{pe}(P)}{V_m} \quad (A.I.2.2)$$

La concentration en lacunes s'exprime alors par :

$$C_{Lm} = \frac{\varepsilon(P)}{V_m}$$

Parmi les étapes du mécanisme, c'est la réaction où a lacunes sont éliminées qui est supposée limiter la vitesse. Ceci conduit à l'expression suivante de la vitesse de disparition irréversible des lacunes :

$$\frac{dC_{Lm}}{dt} = -k_m C_{Lm}^a$$

soit :

$$\frac{d\varepsilon}{dt} = -k_m \varepsilon^a V_m^{1-a}$$

Cette expression n'est valable que si le système se relaxe après avoir imposé des contraintes externes données, maintenues ensuite fixées dans le temps.

Dans ces conditions, la constante de vitesse k_{rm} joue le même rôle que les constantes cinétiques classiques quand les paramètres intensifs externes, comme la température, sont gardés constants. Si au cours du temps un paramètre évolue, il faut alors introduire sa loi de variation dans la constante, comme une loi d'Arrhénius pour une constante de vitesse d'étape élémentaire évoluant exponentiellement avec la température.

Si les variations des constantes avec les paramètres externes sont assez bien connues dans les systèmes chimiques classiques, les variations des constantes k_{rm} avec la pression ne sont pas exprimées à ce jour par des lois. Nous supposons, et cette hypothèse sera vérifiée par ses conséquences, que k_{rm} varie de façon proportionnelle à la vitesse de montée en pression :

$$k_{rm} = K_{rm} \frac{dP}{dt}$$

Cela revient à dire que la vitesse d'élimination des lacunes est proportionnelle à la vitesse de variation de la contrainte. S'il n'y a pas de contrainte, alors le système est dans un état stable, à pression donnée et à porosité fixée.

En reportant dans l'expression de la vitesse de disparition de lacunes, on obtient une expression où le temps n'intervient plus, permettant de considérer que le système présente une équation d'état entre porosité (volume poreux) et pression de compaction :

$$\frac{d \left(\frac{V_{pe}}{V_{S0} + V_{pe}} \right)}{\left(\frac{V_{pe}}{V_{S0} + V_{pe}} \right)^a} = -K_r dP$$

avec : $K_r = K_{rm} V_m^{1-a}$.

Par contre, une expression de k_{rm} comprenant deux termes additifs, l'un en $K_r = \left(\frac{dP}{dt} \right)$, l'autre en k_0 indépendant du temps pour une pression donnée, conduirait à une expression où porosité, pression et temps seraient liés. C'est effectivement ce qu'il faudrait prendre en compte si les phénomènes de relaxation des contraintes exercées sur les grains, éliminant la porosité dans l'empilement n'étaient pas assez rapides devant la vitesse de montée de la contrainte. Si k_0 est petit devant l'autre terme, tout se passe comme dans le cas précédent qui nous intéresse dans cette étude. Si k_0 est grand devant l'autre terme (cas où $\left(\frac{dP}{dt} \right) = 0$), alors notre équation permettrait de traduire l'évolution isobare de la porosité d'un comprimé.

Annexe I.3

Modèle de Leuenberger pour la cohésion de produit pur [55]

Leuenberger postule que la surface d'aire S du solide dans un comprimé pharmaceutique contient un nombre N_+ de contacts liants et un nombre N_- de contacts non liants traduit par la relation :

$$S = (N_+ + N_-) a = N_0 a$$

où : a est l'unité d'aire par point de contact
 N_0 est le nombre total de points de contact sur la surface S .

En première approximation, seuls les points de contact liant N_+ contribuent à la cohésion (résistance ou dureté), tandis que les contacts N_- ont un rôle passif. La dureté ou la résistance à la rupture (R) est posée comme étant proportionnelle au nombre de contacts liants :

$$R = \lambda N_+ = \lambda (N_0 - N_-)$$

où λ est une constante.

☛ Conditions limites :

Lorsque la compacité (ou densité relative ρ_r) de la substance atteint son maximum ($\rho_r \rightarrow 1$), le nombre de contacts non liants N_- est nul. Tous les contacts N_0 se sont transformés en contacts N_+ liants pour obtenir une résistance à la rupture maximale R_∞ :

$$R_\infty = \lambda N_{+\max} = \lambda N_0 \quad (\text{A.I.3.1})$$

Leuenberger suppose que la variation du nombre de contacts non liants $\frac{dN_-}{N_-}$ est proportionnel à la pression appliquée et à la variation de densité relative $d\rho_r$. Ceci conduit à l'expression :

$$\frac{dN_-}{N_-} = -A P d\rho_r \quad (\text{A.I.3.2})$$

où A est une constante de proportionnalité.

L'intégration de cette relation avec la condition limite, $\rho_r = 0$ implique la seule présence de contacts non liants si P est infini : $N_- = N_0$, nous donne :

$$N_- = N_0 \exp(-A P \rho_r)$$

En substituant N_- dans l'équation, l'expression suivante est obtenue :

$$R = R_\infty [1 - \exp(-A P \rho_r)] \quad (\text{A.I.3.3})$$

Annexe II.1

Evolution de la porosité avec la pression. Modélisation selon notre modèle

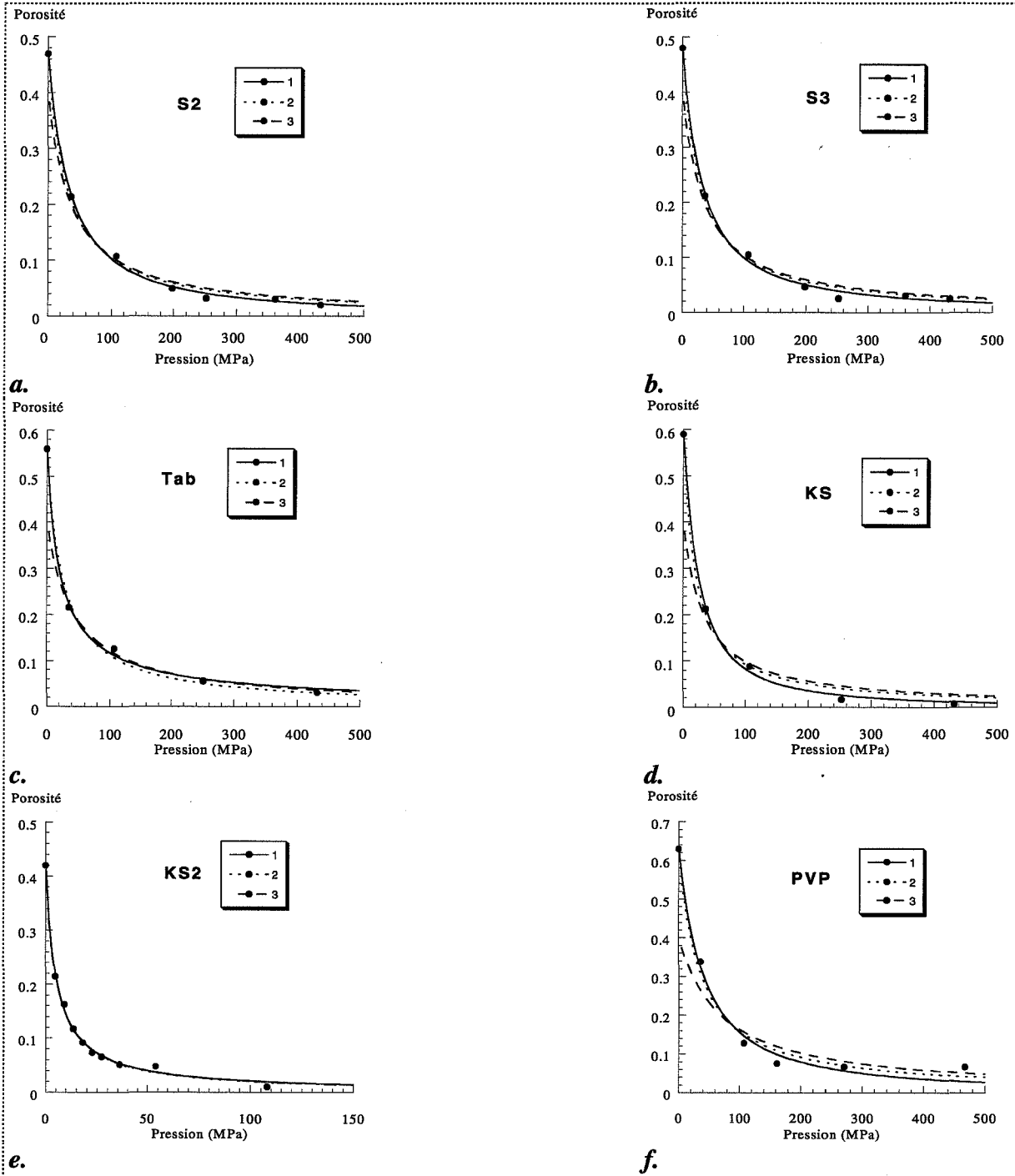


Figure A.II.1.1 : ajustements aux points expérimentaux des différents produits, courbes 1 (K_r et a optimum), courbes 2 (K_r optimum pour $a = 2$ et ε_0 expérimental), courbes 3 (K_r optimum pour $a = 2$ et $\varepsilon_0 = 0,4$).

Annexe II.2

Evolution de la porosité avec la pression. Modélisation selon la loi de Heckel [4] (Chapitre I)

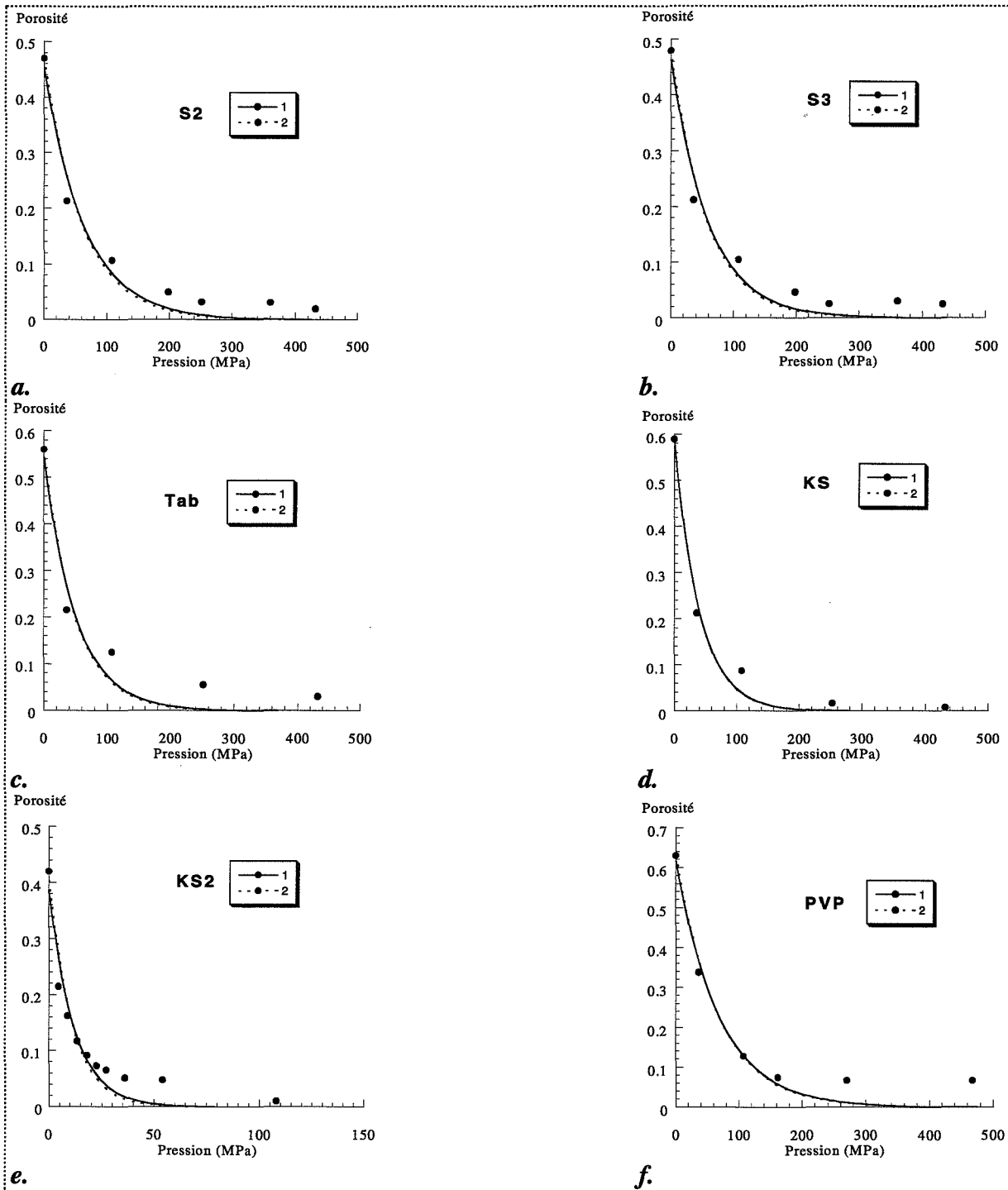


Figure A.II.2.1 : ajustements aux points expérimentaux selon la loi de Heckel pour divers produits, courbes 1 (ϵ_0 et K_r optimisés), courbes 2 (seul K_r optimisé).

Annexe II.3

Evolution de la porosité avec la pression. Modélisation selon la loi de Kawakita [14] (Chapitre I)

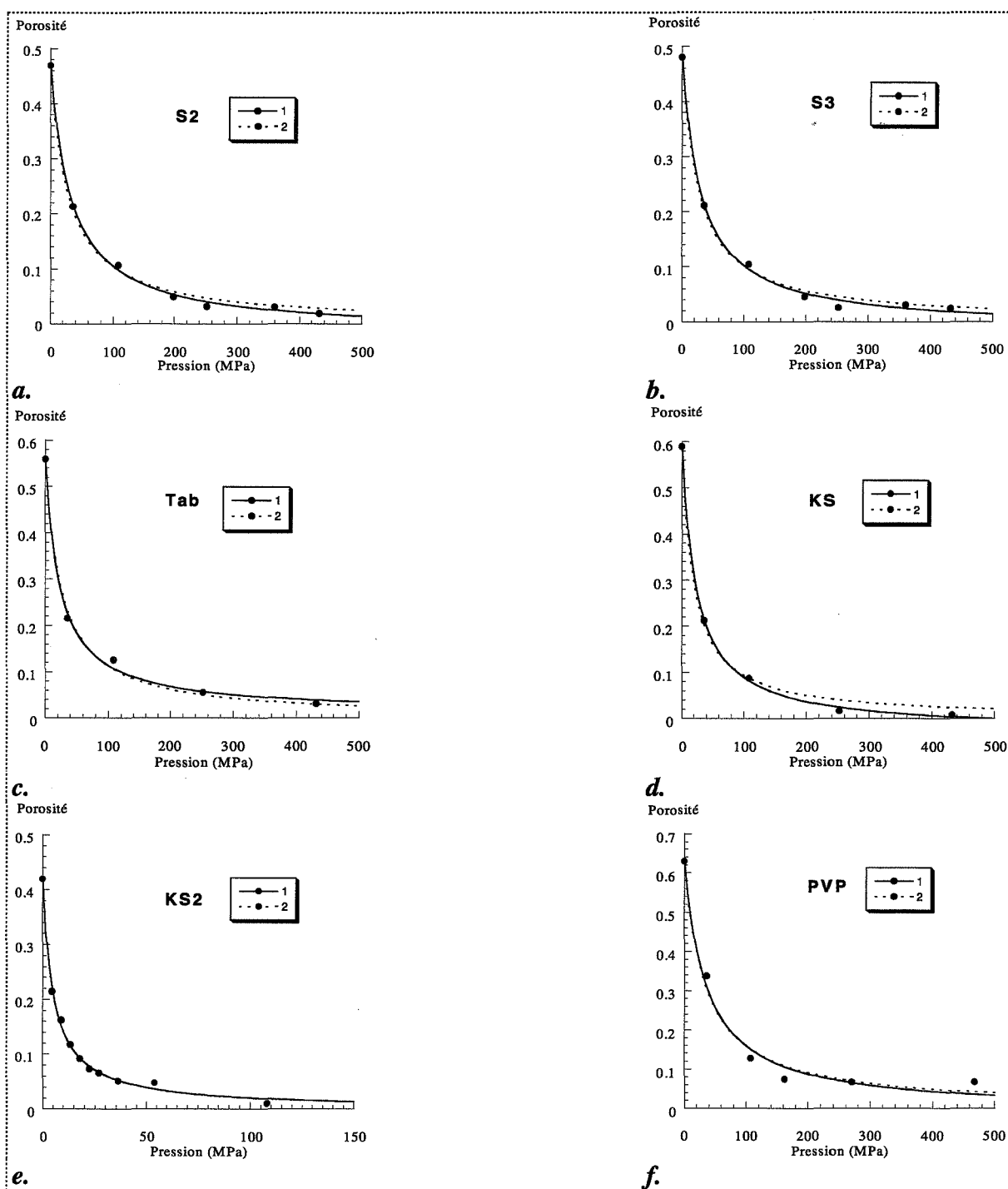
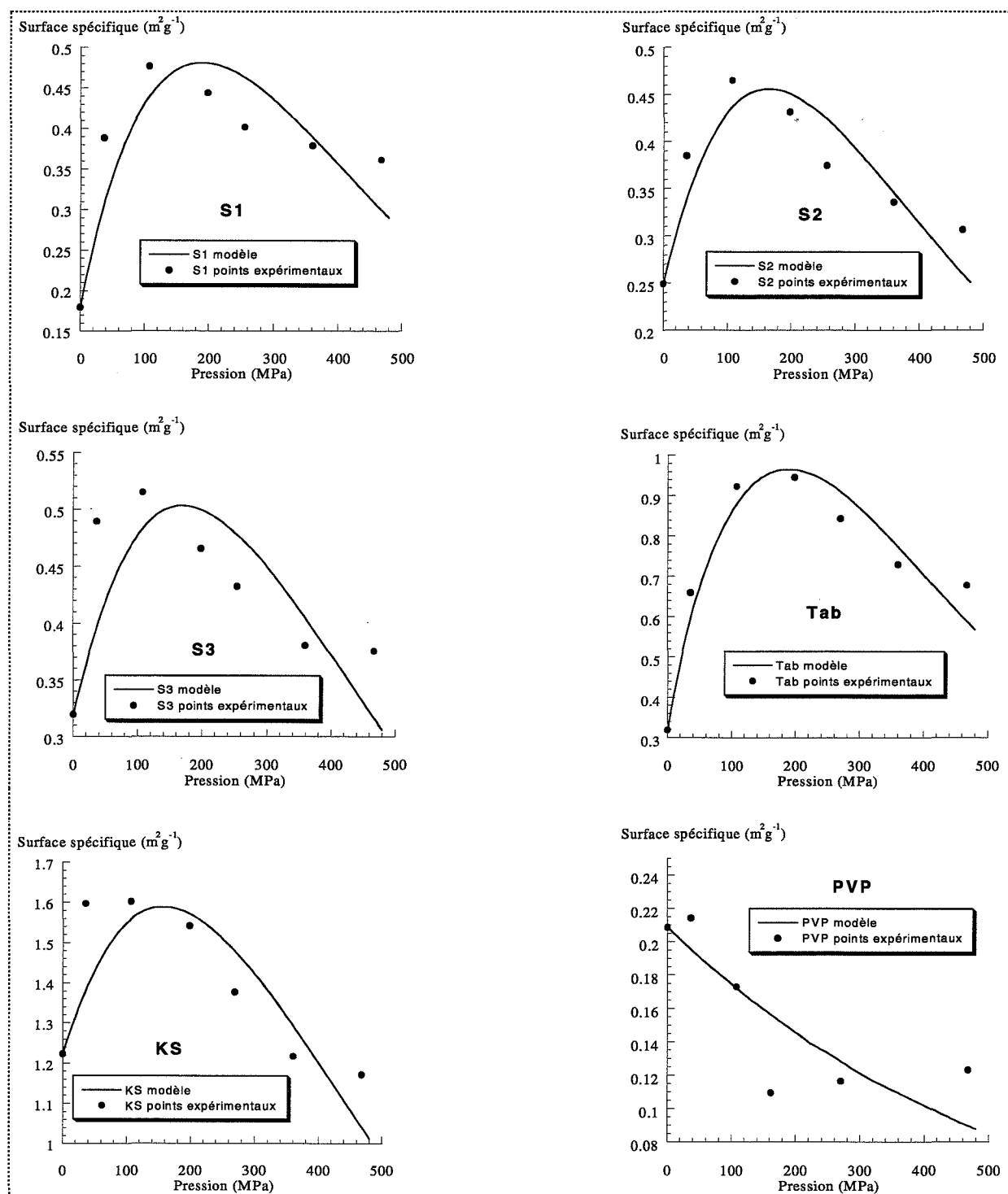
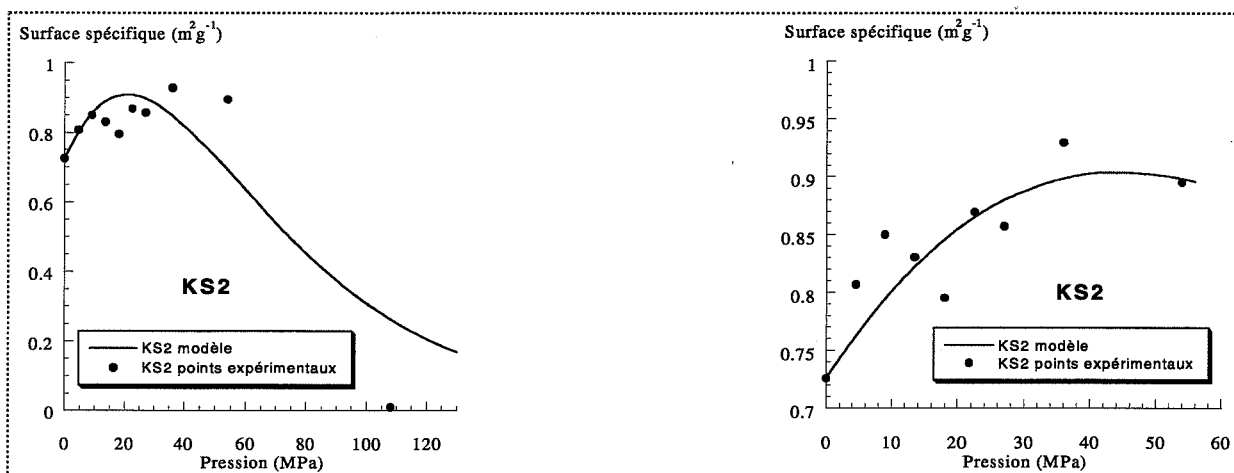


Figure A.II.3.1 : ajustements aux points expérimentaux selon la loi de Kawakita pour divers produits, courbes 1 (a et b optimisés), courbes 2 (paramètres b optimisés avec $a = \varepsilon_0$).

Annexe II.4

Evolutions expérimentales de surfaces spécifiques avec la pression pour plusieurs produits. Modélisation par le modèle Saint-Raymond-Thomas [17] (Chapitre I)





Annexe II.5

Evolution de la porosité de plusieurs produits avec le temps de contact

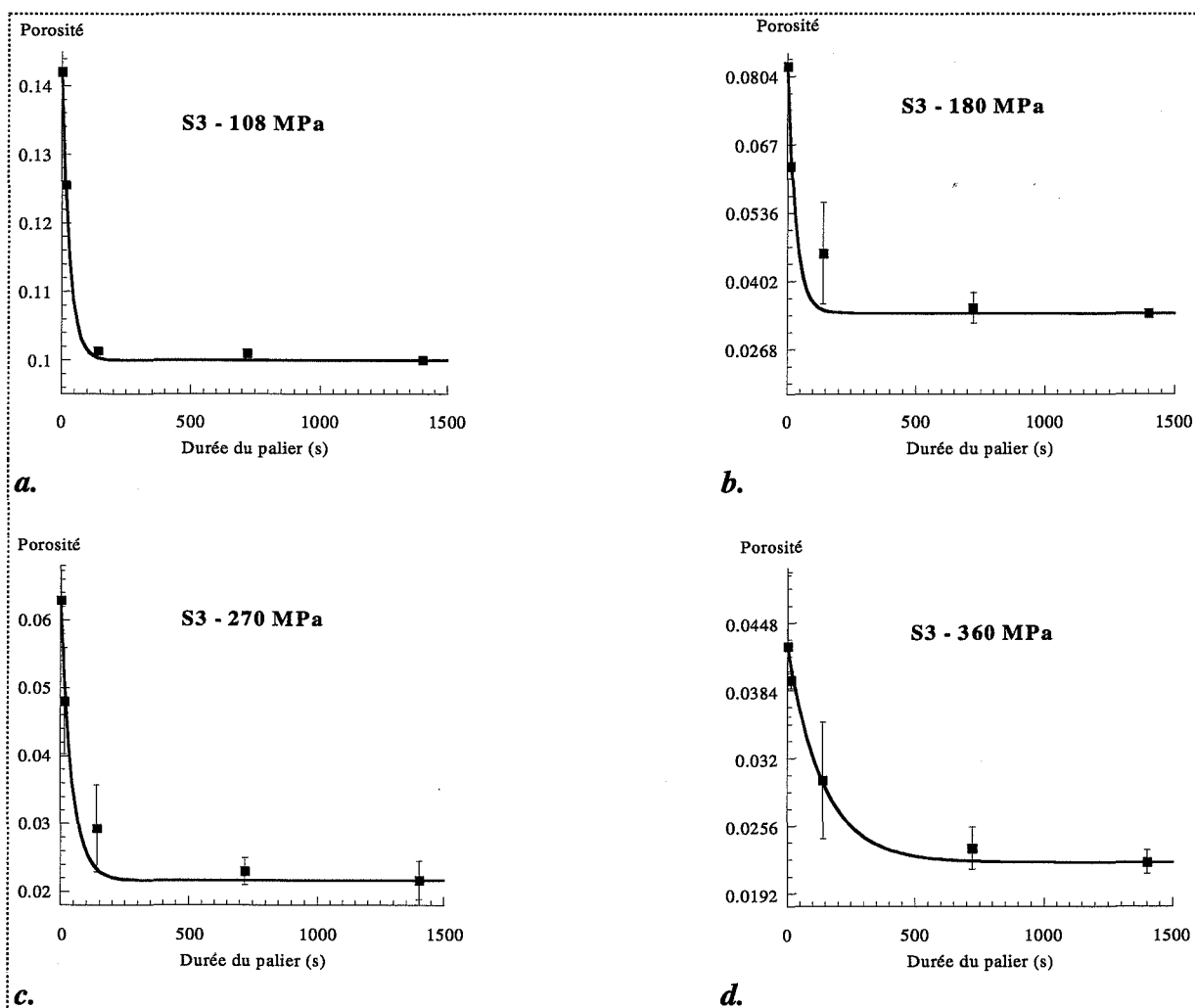
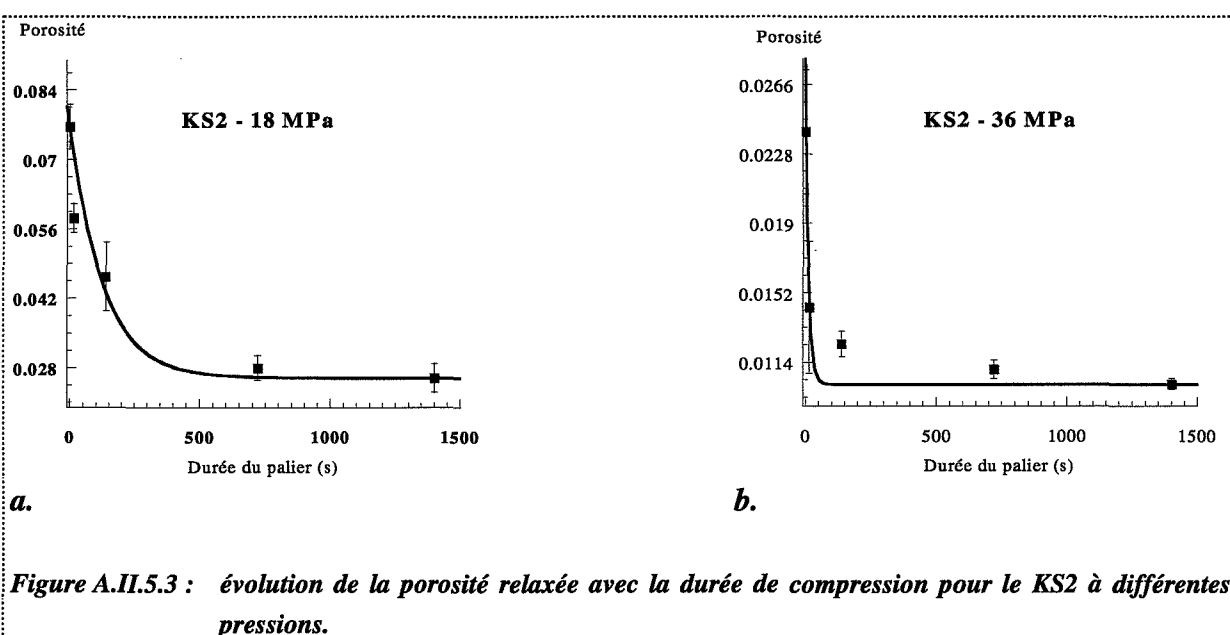
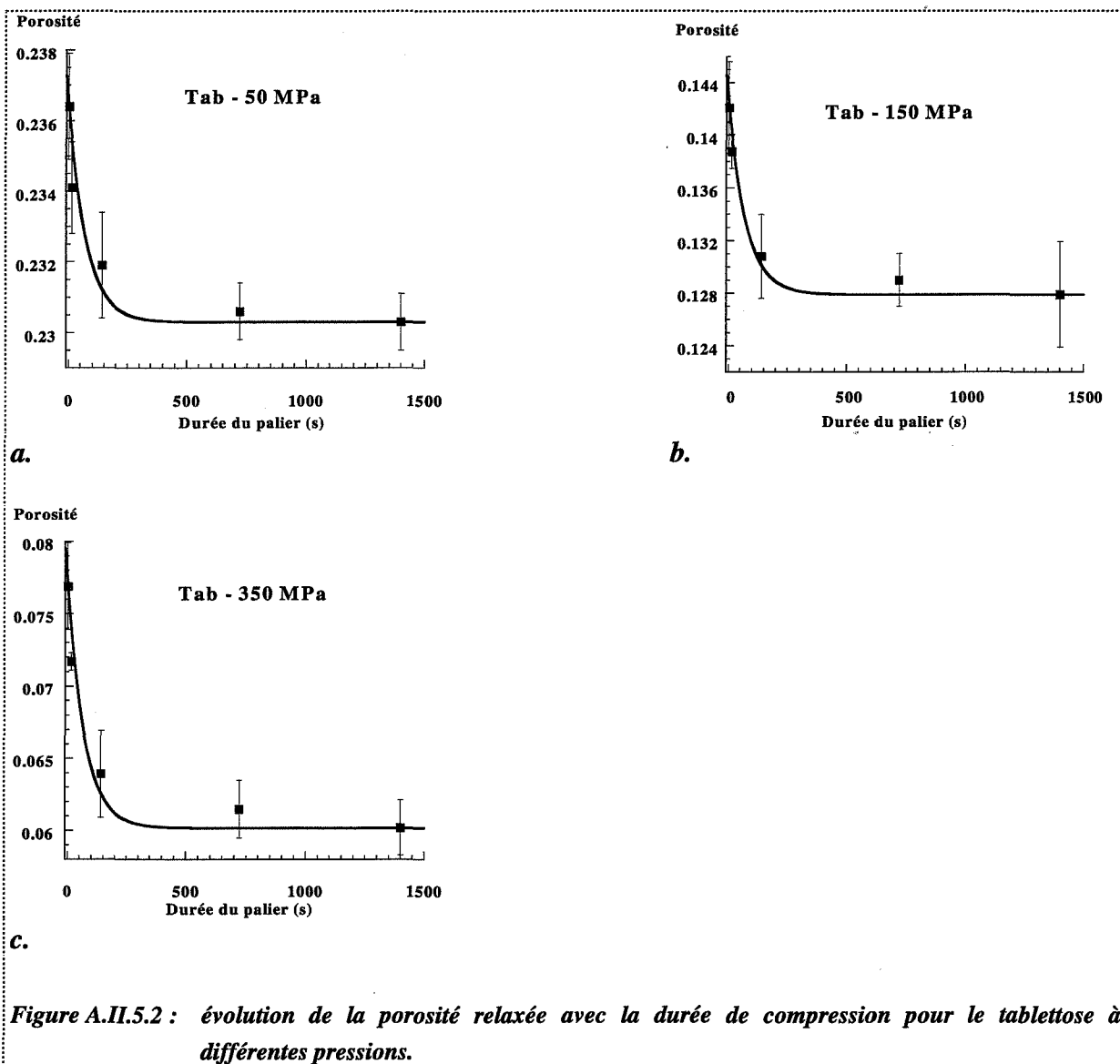
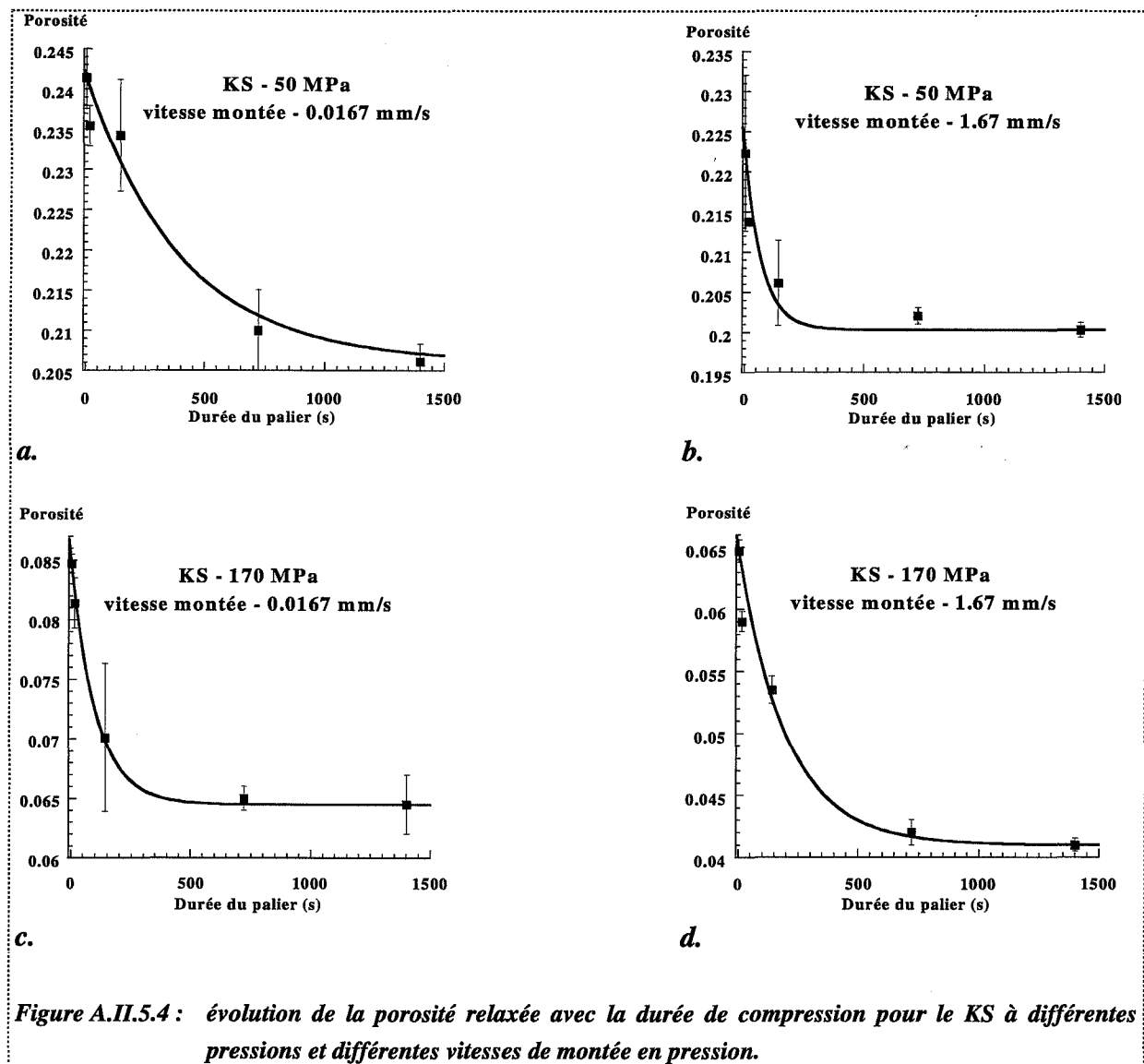


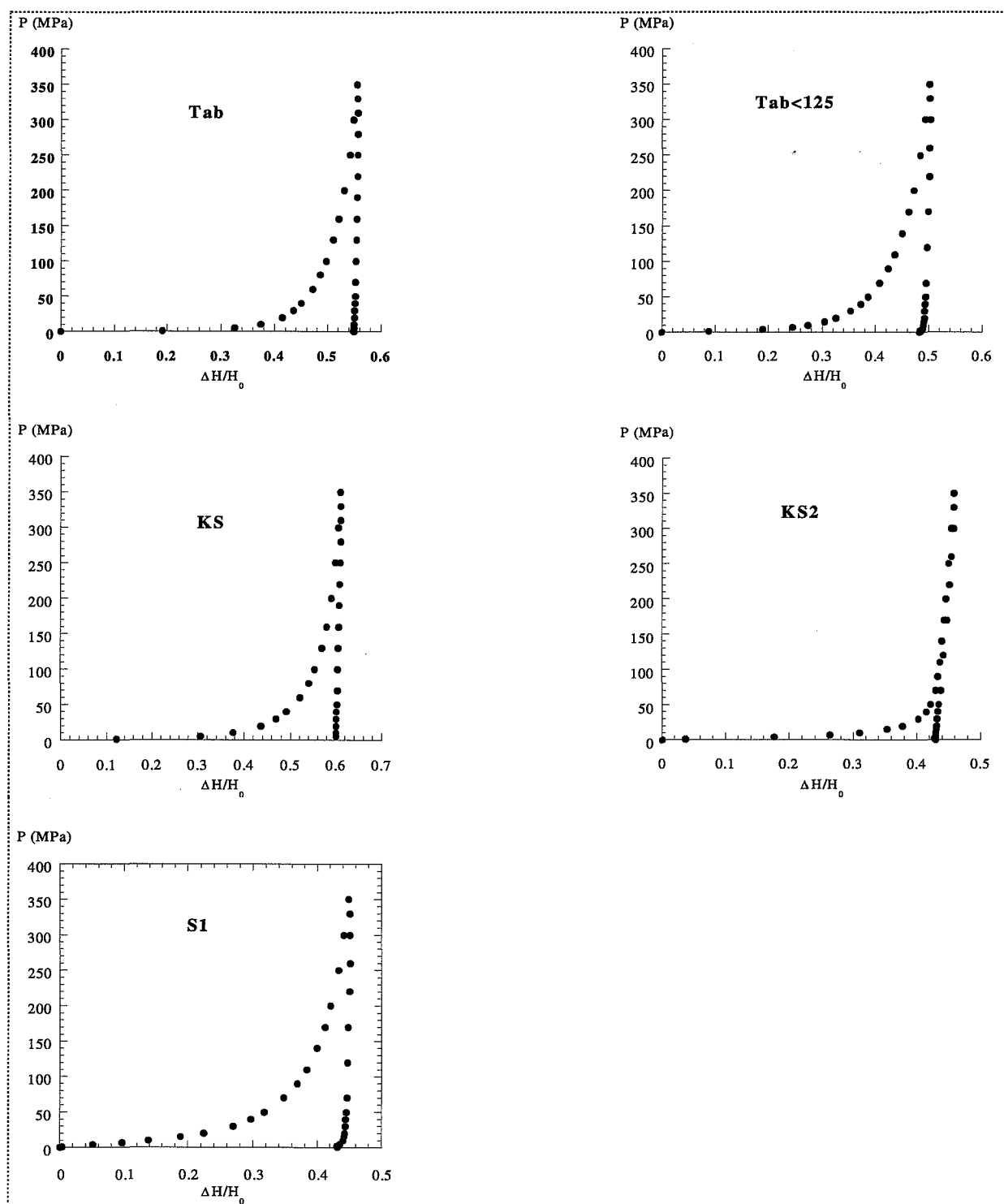
Figure A.II.5.1 : évolution de la porosité relaxée avec la durée de compression pour le saccharose (S3) à différentes pressions.





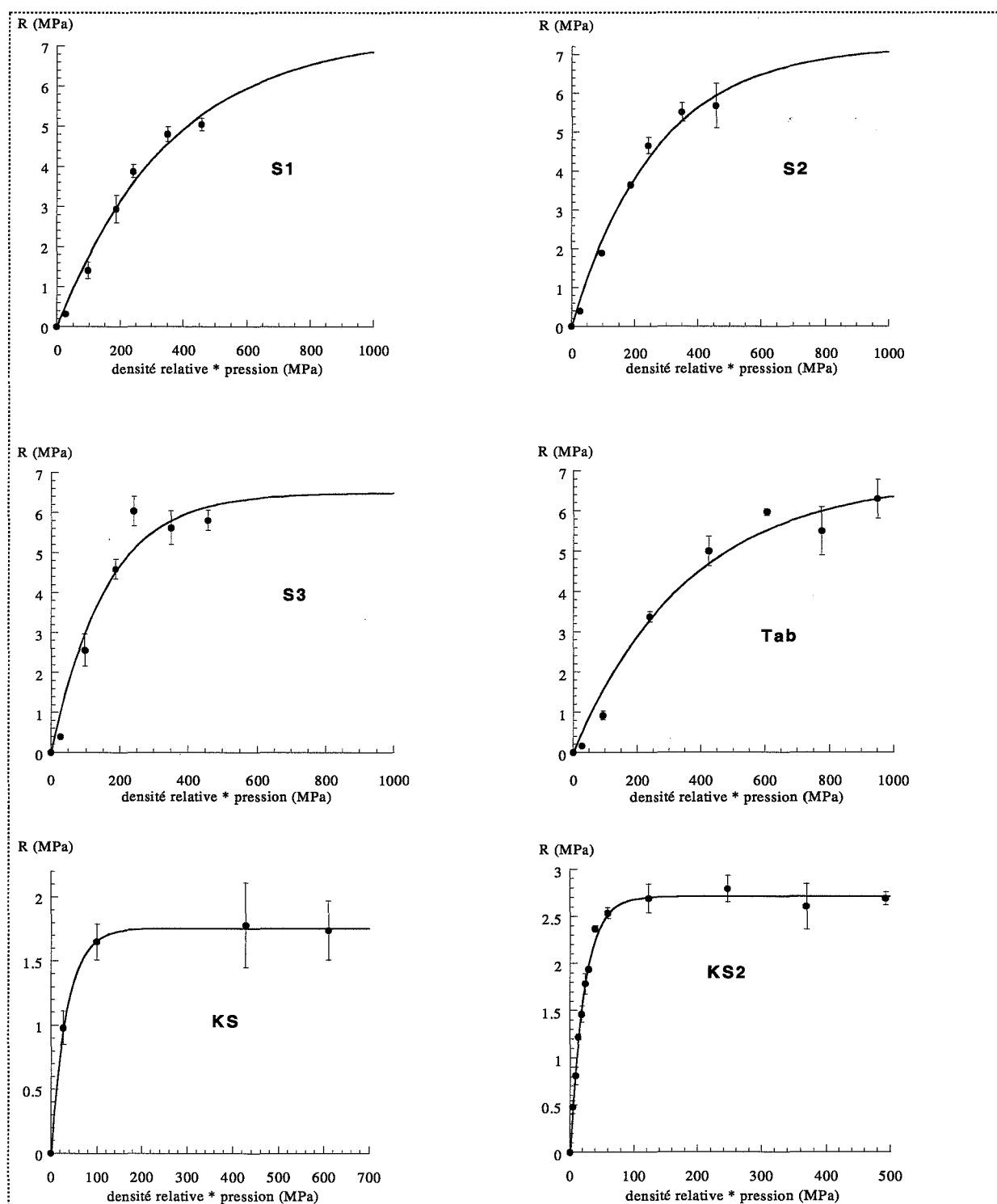
Annexe II.6

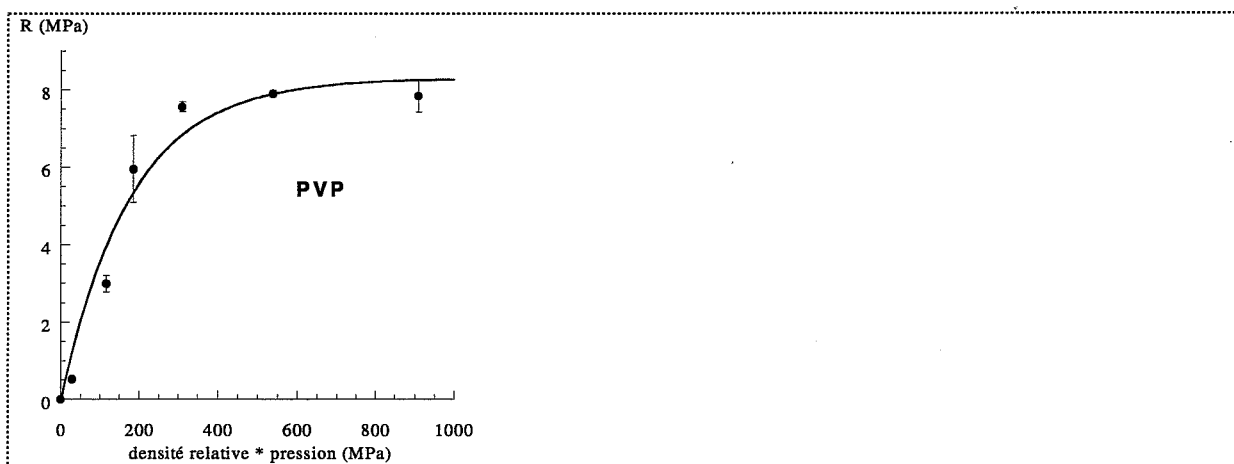
Cycle de compressibilité des produits purs



Annexe II.7

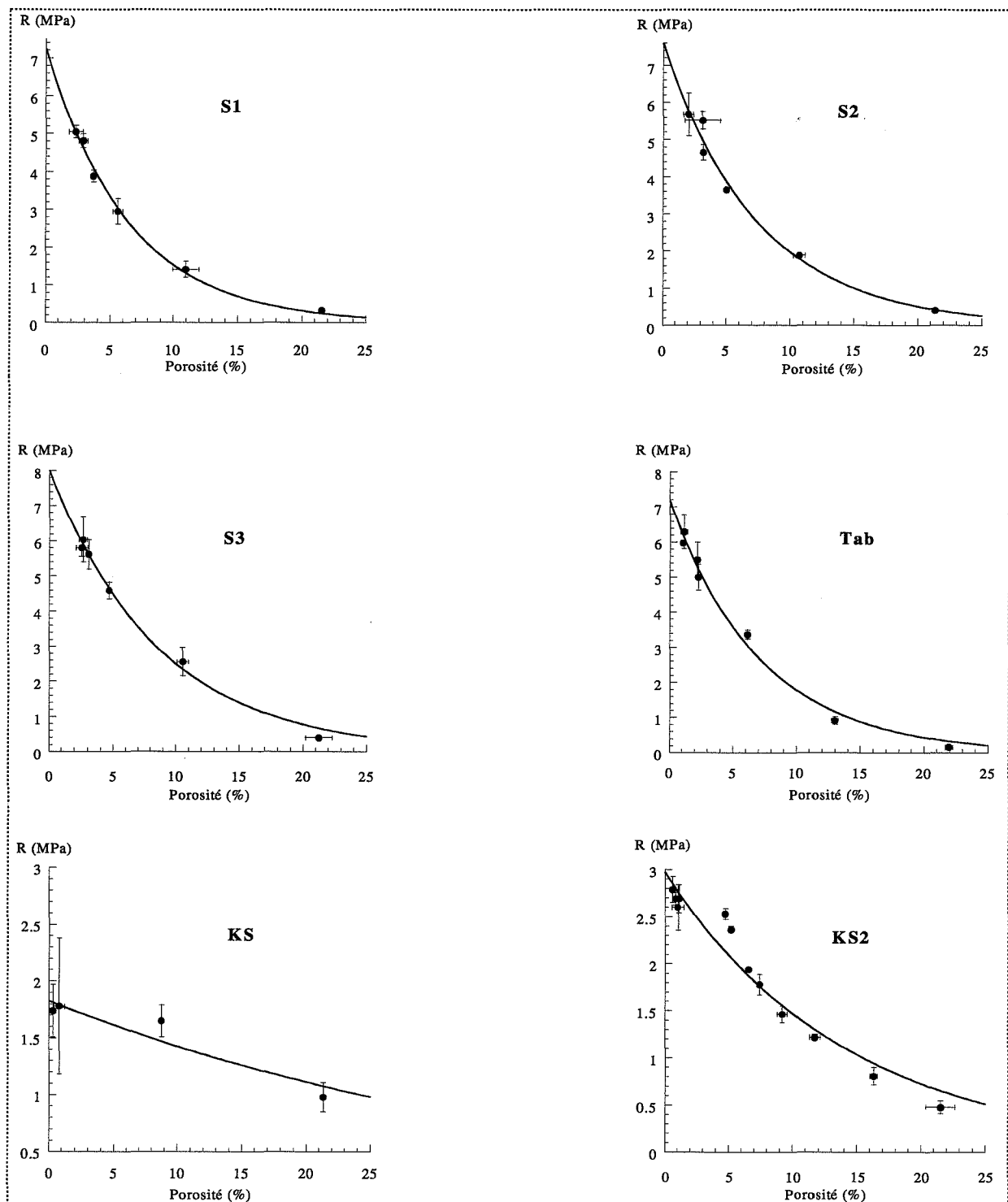
Evolution des résistances à la rupture et modélisation selon Leuenberger [55] (Chapitre I)

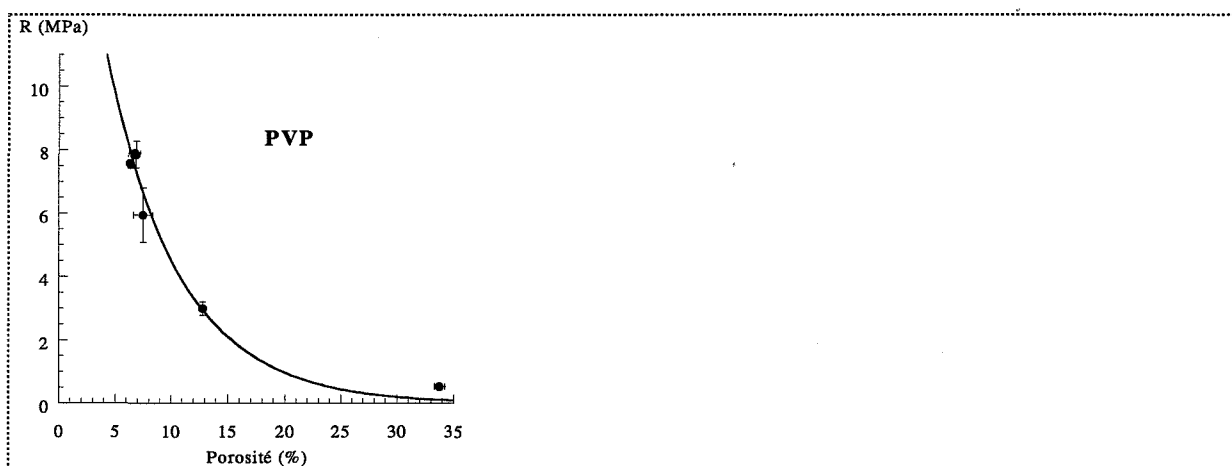




Annexe II.8

Evolution des résistances à la rupture et modélisation selon Ryshkevitch [56] (Chapitre I)





Annexe II.9

Evolution de la résistance à la rupture de plusieurs produits avec le temps de contact

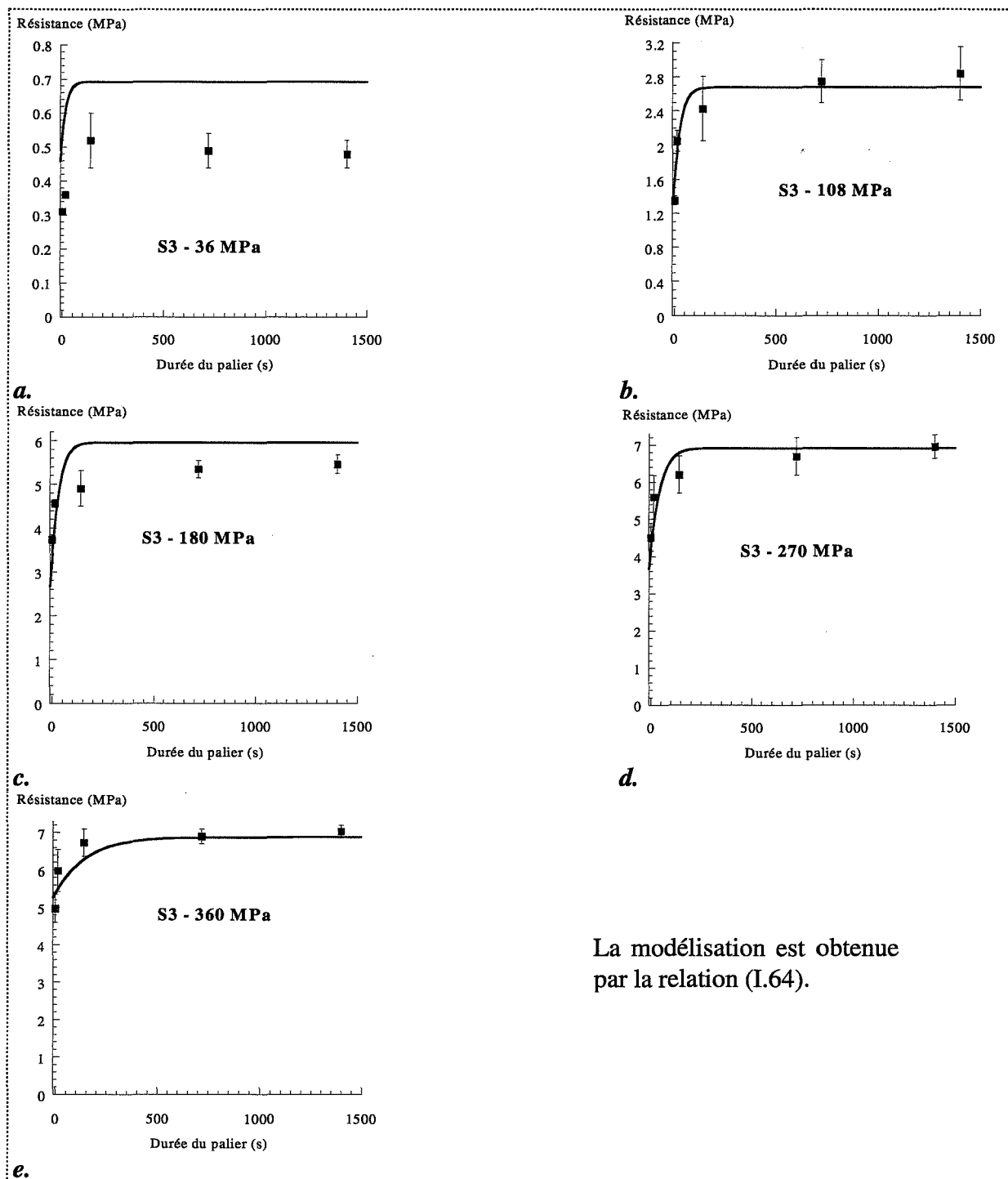
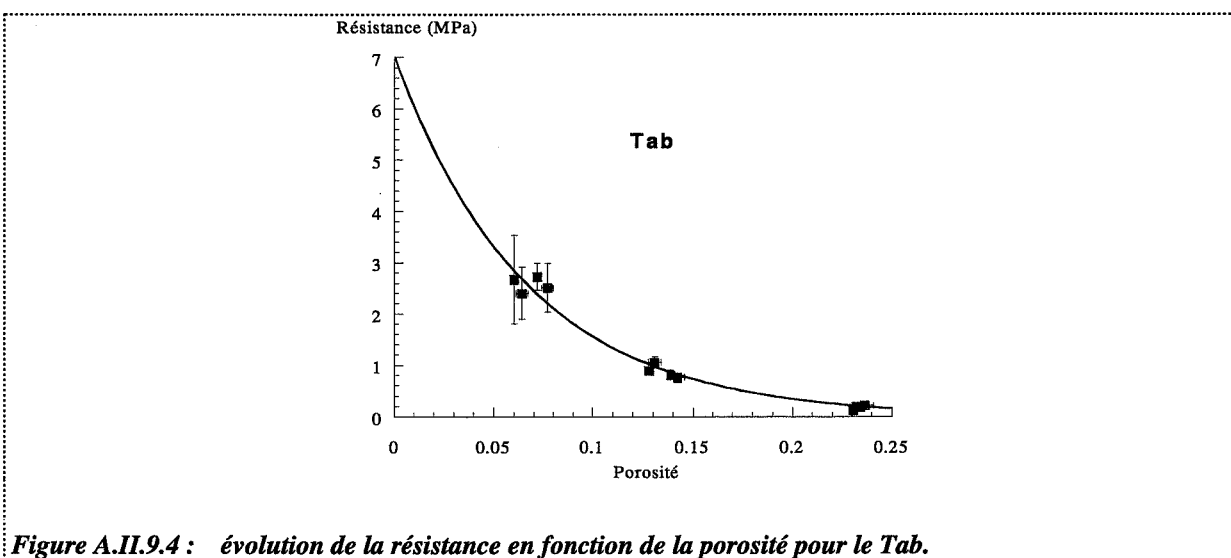
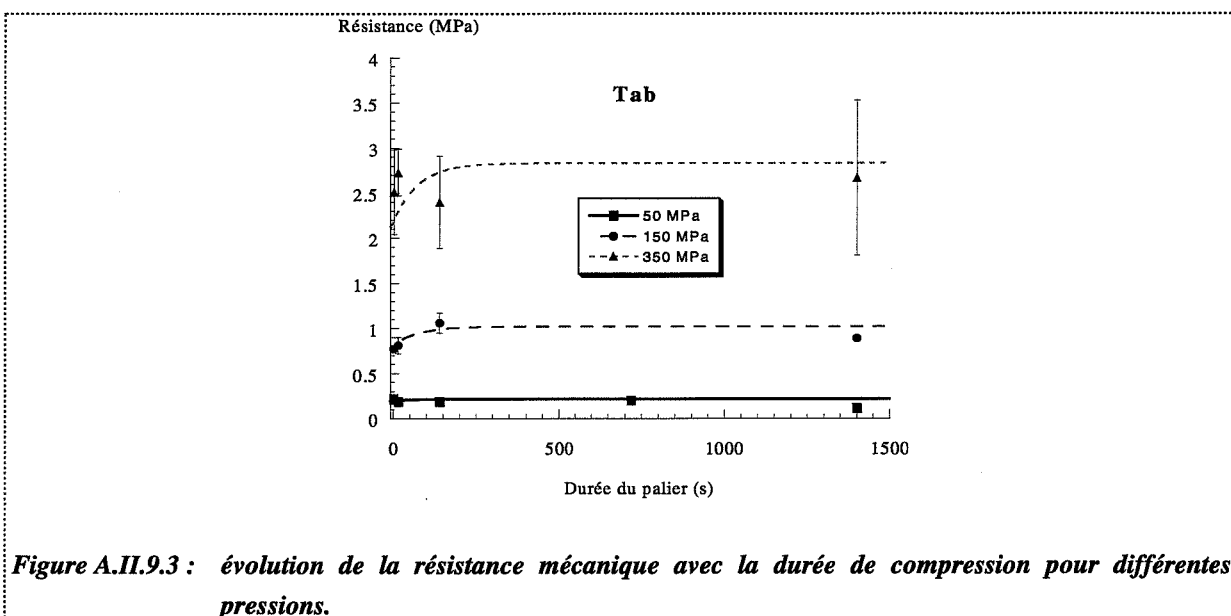
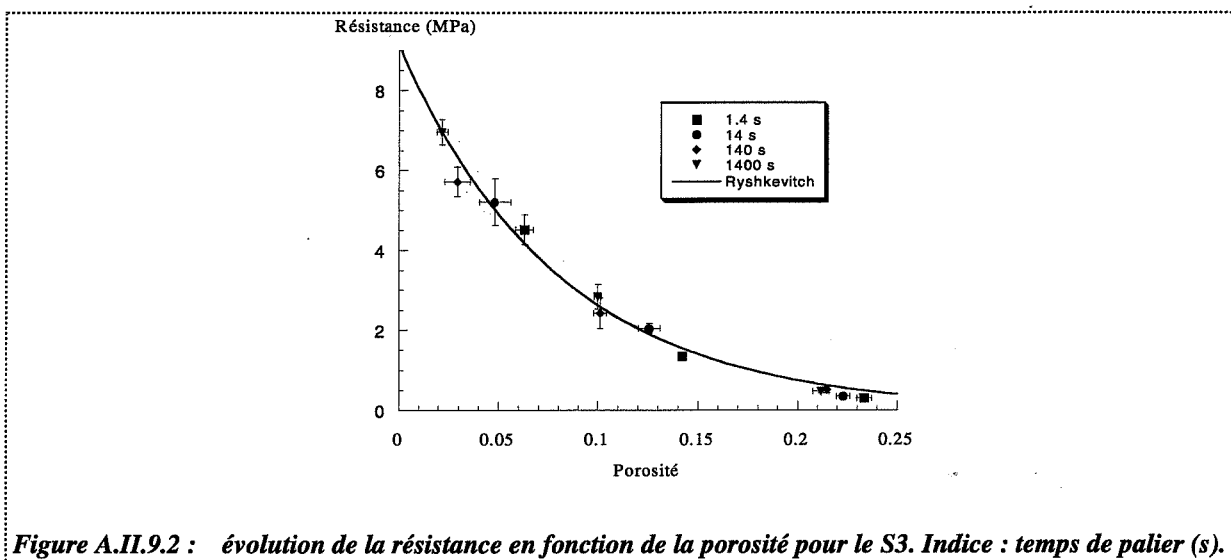
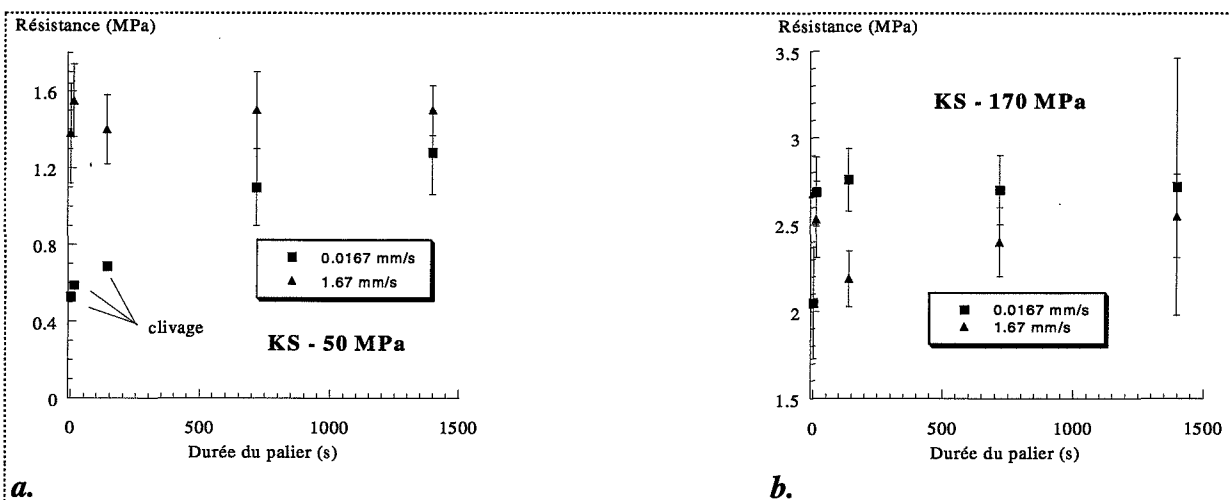
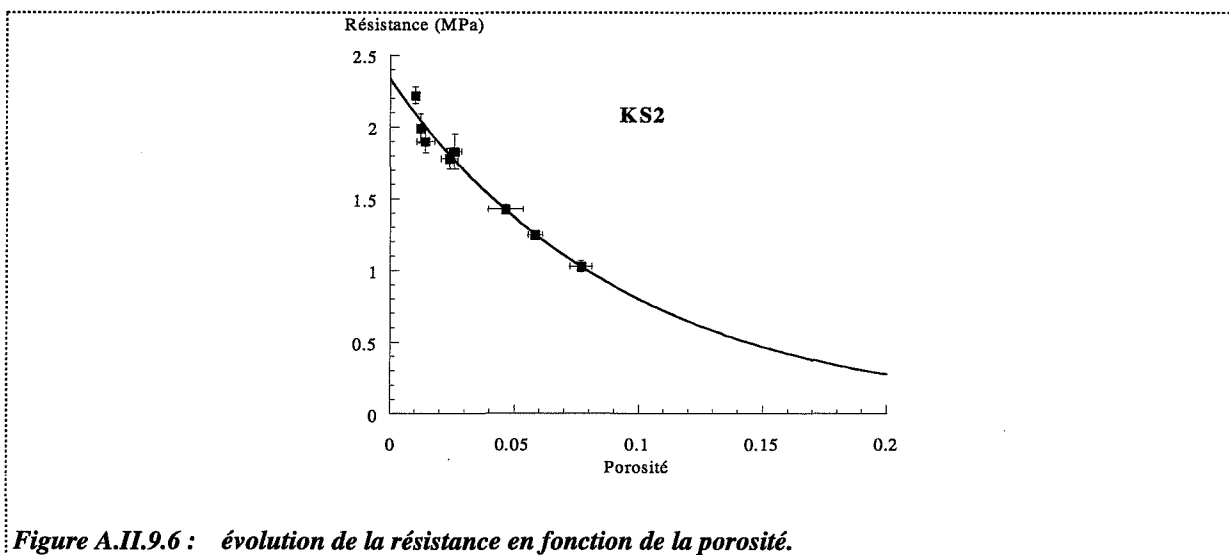
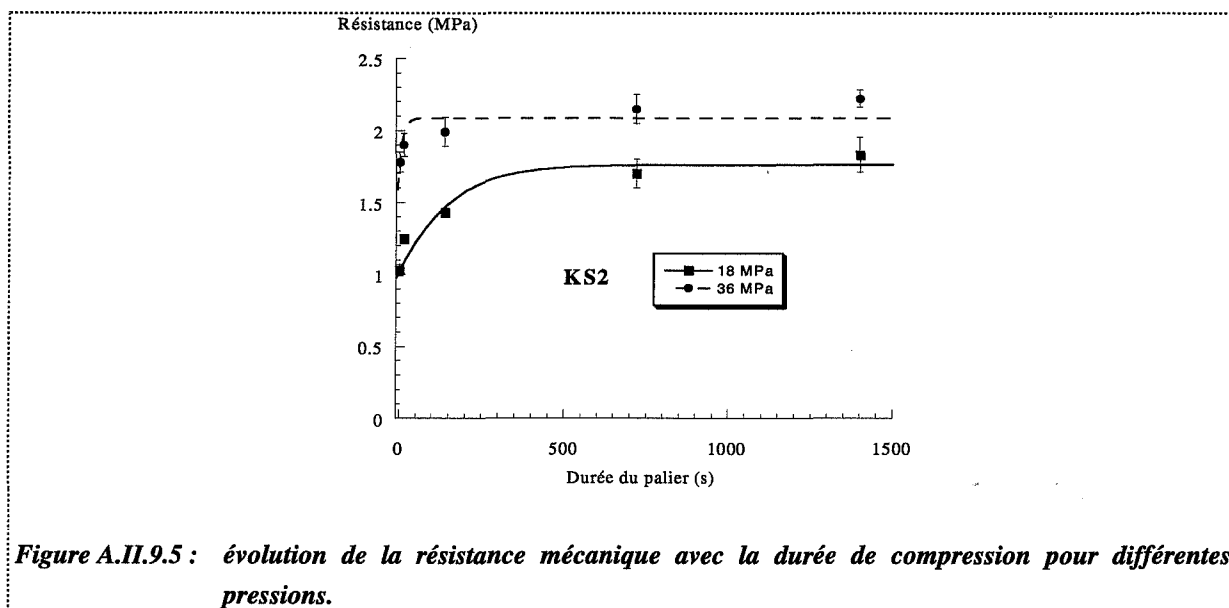


Figure A.II.9.1 : évolution de la résistance mécanique avec la durée de compression pour différentes pressions.





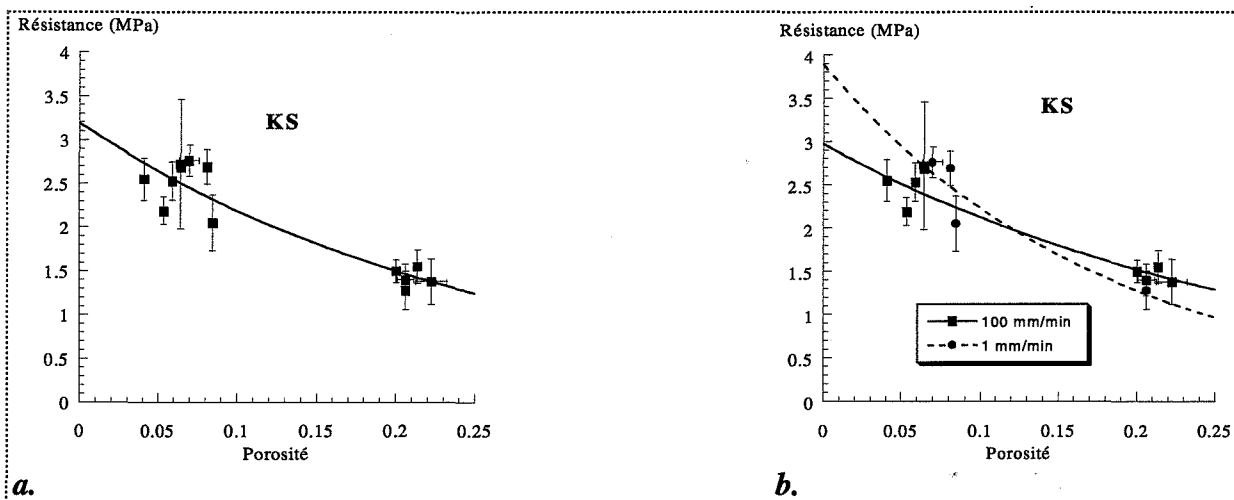


Figure A.II.9.8 : évolution de la résistance en fonction de la porosité et de la vitesse.

Annexe III.1

Modélisation de Ben Aïm pour des mélanges de poudres de taille différente [6]

La compacité de l'empilement est égale au rapport du volume granulaire sur le volume granulaire apparent :

$$C = \frac{V_m}{V_m^a} \quad (\text{A.III.1.1})$$

V_m qui correspond au volume granulaire moyen est une combinaison linéaire des volumes de matière solide V_1 d'un grain 1 de rayon R_1 et V_2 d'un grain 2 de rayon R_2 :

$$V_m = n_1 V_1 + n_2 V_2 \quad (\text{A.III.1.2})$$

n_1, n_2 sont les fractions numériques des grains 1 et 2.

☛ Solution idéale de grains 1 et 2 : grains de même taille :

Par analogie avec les solutions liquides, la solution est idéale si les volumes granulaires partiels apparents ($\overline{V_i^a}$) sont égaux aux volumes granulaires apparents des espèces pures (V_i^a). Le volume granulaire apparent varie alors linéairement avec la fraction numérique des grains (figure A.III.1.1).

$$V_m^a = n_1 V_1^a + n_2 V_2^a \quad (\text{A.III.1.3})$$

La fraction numérique n_1 est reliée à la fraction volumique v_1 par :

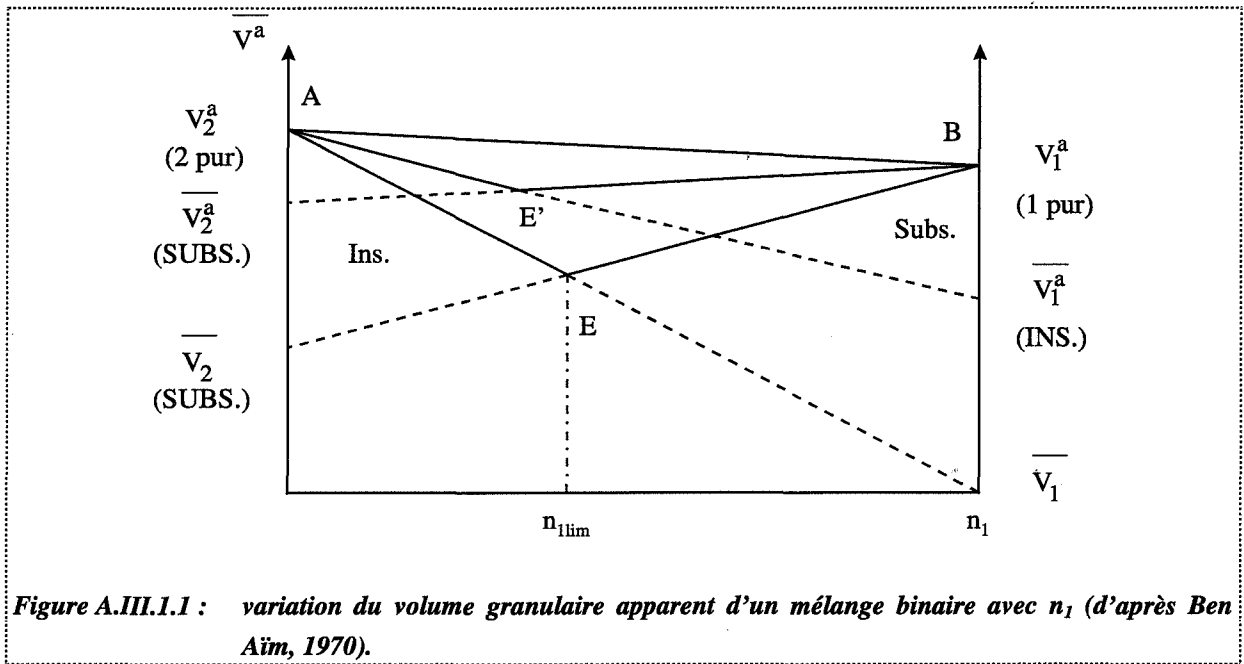
$$v_1 = \frac{n_1}{V_m} V_1 \quad (\text{A.III.1.4})$$

Des relations (A.III.1.1), (A.III.1.2), (A.III.1.3) et (A.III.1.4), l'équation suivante est obtenue :

$$\frac{1}{C} = \frac{1}{C_1} v_1 + \frac{1}{C_2} v_2 \quad (\text{A.III.1.5})$$

C_1 et C_2 sont les compacités des produits 1 et 2 pris séparément. Si l'inverse de la compacité, noté f et appelé « foisonnement » est considéré alors la relation (A.III.1.5) devient :

$$f = v_1 f_1 + v_2 f_2 \quad (\text{A.III.1.6})$$



Dans le cas où $f_1 = f_2 = f_0$, cette expression se simplifie en $f = f_0$. Ceci correspond au cas de grains 1 et 2 de même taille, de même forme et de même densité (si la densité est différente, le cas suivant est à considérer). La variation de volume apparent de l'empilement quand on ajoute un grain 1 est la même que si un grain 2 est introduit.

Le second cas pour lequel cette relation s'applique est le cas où la ségrégation est totale. Les produits purs sont alors séparés, non mélangés.

☛ **Mélange de compacité maximale** (R_2/R_1 tend vers l'infini) :

Ce cas correspond à l'interprétation de droite (AE) et (BE) de la figure A.III.1.1.

Deux modèles peuvent être envisagés : solution par insertion et solution par substitution.

✎ **Modèle 1 : insertion de petites sphères 1 dans le réseau des grosses sphères 2 :**

Pour des fractions numériques $n_1 < n_{1lim}$ et un rapport de taille infini (et en tout cas supérieur à 5), les petits grains se placent en position interstitielle sans que l'arrangement des gros grains soit modifié. Ceci a pour effet d'augmenter la compacité du mélange. Le volume partiel des grains 1 est alors nul et celui des grains 2 n'est pas modifié, d'où le bilan :

$$V_m^a = n_2 \overline{V_2^a} \quad (\text{A.III.1.7})$$

Soit :

$$f = v_2 f_2 = (1 - v_1) f_2 \quad (\text{A.III.1.8})$$

➤ **Modèle 2 : substitution des petites sphères par les grosses :**

Pour des fractions numériques $n_1 > n_{1\text{lim}}$ et un rapport de taille infini, un ensemble de petits grains est remplacé par un gros grain. L'effet de paroi est négligeable si le rapport de taille est infini. Dans ce cas, les gros grains sont isolés au sein d'un réseau de petits grains, avec pour conséquence l'égalité entre le volume apparent des grains 2 et du volume de matière (V_2) dans l'équation (A.III.1.3), d'où le bilan :

$$V_m^a = n_1 V_1^a + n_2 V_2 \quad (\text{A.III.1.9})$$

En combinant les équations (A.III.1.4) et (A.III.1.9) et en introduisant la notion de « foisonnement », la relation suivante est obtenue :

$$f = (f_1 - 1) v_1 + 1 \quad (\text{A.III.1.10})$$

Les deux droites se croisent en un point limite E (figure A.III.1.1) :

- ☛ du côté insertion, tous les interstices ont été comblés,
- ☛ du côté substitution, la limite est également atteinte et un état stable est obtenu.

Les coordonnées du point E correspondent à :

$$v_{1\text{lim}} = \frac{C_1 (1 - C_2)}{C_1 + C_2 - C_1 C_2} \quad (\text{A.III.1.11})$$

$$C_{\text{max}} = \frac{C_2 (C_1 + C_2 - C_1 C_2)}{C_2^2 + C_1 - C_1 C_2} \quad (\text{A.III.1.12})$$

Ce qui signifie si $C_1 = C_2 = C_0$:

$$v_{1\text{lim}} = \frac{1 - C_0}{2 - C_0} \quad (\text{A.III.1.13})$$

$$C_{\text{max}} = C_0 (2 - C_0) \quad (\text{A.III.1.14})$$

☛ **Cas des mélanges réels :**

Les deux précédents points (solution idéale et compacité maximale) soulignent les limites du volume granulaire apparent moyen. Graphiquement, le « foisonnement » de tout mélange binaire se situera dans un triangle ABE (figure A.III.1.1). En effet, les effets d'insertion ou de substitution ne s'effectuent pas toujours parfaitement, même pour des rapports de taille élevés. D'autre part, nous devons également considérer les mélanges avec un rapport de taille de l'ordre de l'unité.

Les volumes granulaires apparents de mélanges réels suivront les deux segments de droite (AE') et (E'B), dans la mesure où les volumes granulaires partiels sont constants dans chacun des domaines, ce qui est bien vérifié par l'expérience.

Ben Aïm introduit la notion de coefficient d'encombrement e_i , rapport du volume granulaire apparent partiel $\overline{V_i^a}$ au volume granulaire V_i :

$$e_i = \frac{\overline{V_i^a}}{V_i}$$

Dans ce cas, l'équation (A.III.1.3) devient :

☛ si $v_1 \leq v_{1\text{lim}}$:

$$f = f_2 - (f_2 - e_1) v_1 \quad (\text{A.III.1.15})$$

☛ si $v_1 \geq v_{1\text{lim}}$:

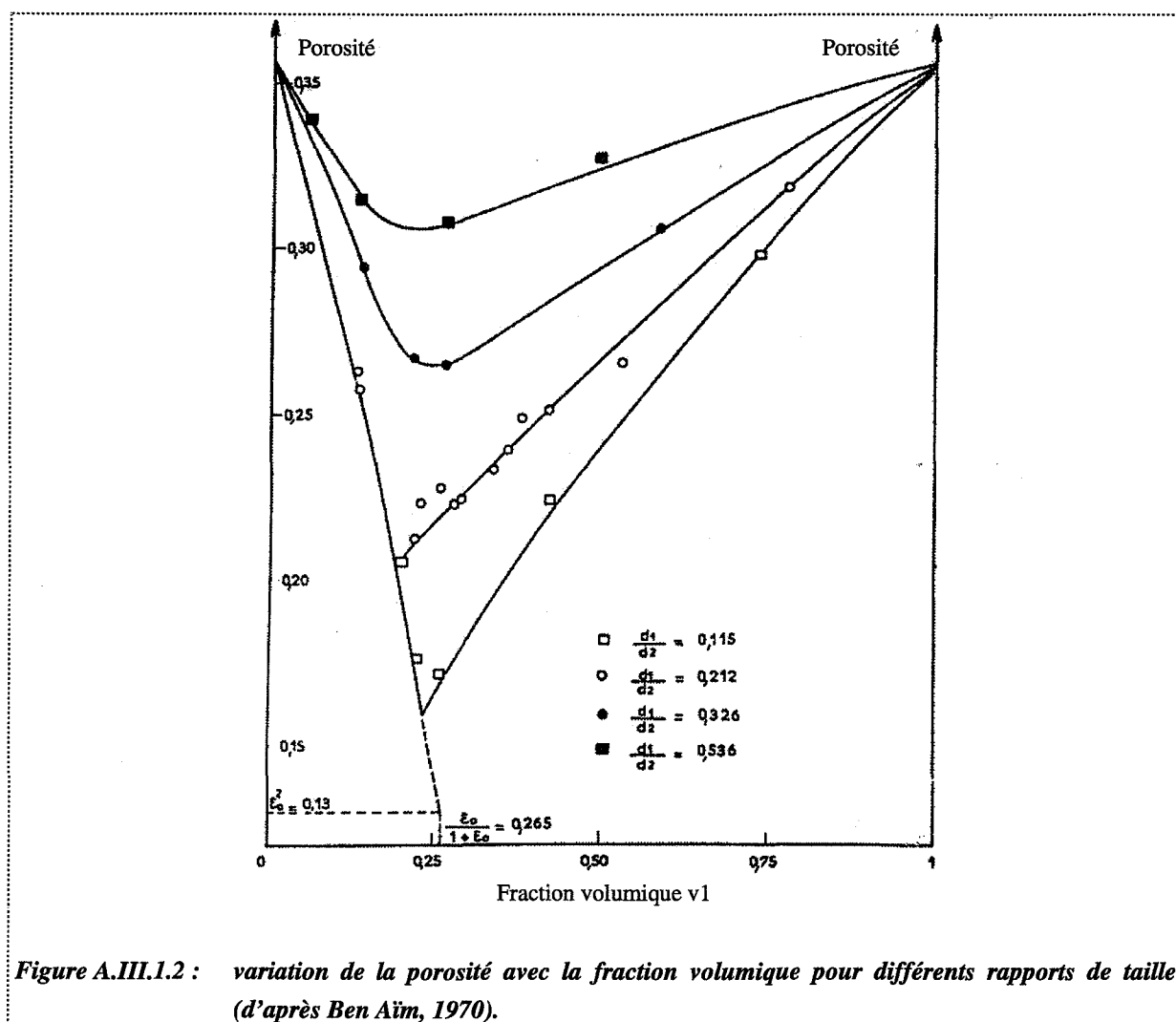
$$f = e_2 + (f_1 - e_2) v_1 \quad (\text{A.III.1.16})$$

La compacité d'un mélange binaire de sphères est ainsi exprimé en fonction de sa composition, du coefficient d'encombrement e_1 d'une petite sphère dans un empilement à majorité de grosses sphères et du coefficient d'encombrement e_2 d'une grosse sphère dans un empilement à majorité de petites sphères.

Les coefficients e_1 et e_2 sont uniquement fonction du rapport de taille. Si $k_2 = \frac{R_2}{R_1}$ est supérieur à 4,46, les petites sphères peuvent se mettre dans les cavités tétraédriques des grosses sans modifier le volume apparent ($e_1 = 0$). Une expression approximative de e_2 permet alors de calculer la compacité pour toute fraction volumique et tout k_2 (même $< 4,46$) :

$$e_2 = 1 + 0,9 \frac{R_1}{R_2}$$

La figure A.III.1.2 souligne la forte influence du rapport de taille sur la porosité de mélanges.



Annexe III.2

Lois de mélange. Approche de Leuenberger pour les résistances mécaniques

La relation suivante entre la résistance à la rupture de mélange et la pression appliquée est postulée :

$$R_M = R_\infty \left[1 - \exp(-A_M P \rho_r) \right] \quad (\text{A.III.2.1})$$

La forme différentielle de cette équation et celles correspondant aux équations des produits purs (1 et 2) s'exprime par :

$$\frac{dR_1}{d(P \rho_r)} = A_1 R_{\infty 1} \exp(-A_1 P \rho_r) \quad (\text{A.III.2.2})$$

$$\frac{dR_2}{d(P \rho_r)} = A_2 R_{\infty 2} \exp(-A_2 P \rho_r) \quad (\text{A.III.2.3})$$

$$\frac{dR_M}{d(P \rho_r)} = A_M R_{\infty M} \exp(-A_M P \rho_r) \quad (\text{A.III.2.4})$$

Pour des cas limites, la valeur du mélange doit être égale à celle du produit pur 1 lorsque 2 est absent et inversement. Une loi de compatibilité est alors posée :

$$\frac{dR_M}{d(P \rho_r)} = \left(\frac{dR_1}{d(P \rho_r)} \right)^{X_1} \left(\frac{dR_2}{d(P \rho_r)} \right)^{1-X_1} \quad (\text{A.III.2.5})$$

Cette loi est empirique. Notons que les exposants sont les fractions massiques des produits purs. Il est tout à fait possible de considérer d'autres fractions sans modifier la valeur mathématique de cette loi (fraction volumique par exemple). Par contre, les résultats ultérieurs seront différents.

En substituant dans l'équation (A.III.2.5) les relations (A.III.2.2, A.III.2.3, A.III.2.4), puis par identification avec les paramètres de l'équation (A.III.2.1), on obtient :

$$\ln R_{\infty M} = X_1 \ln R_{\infty 1} + (1 - X_1) \ln R_{\infty 2} \quad (\text{si } A_1 \approx A_2) \quad (\text{A.III.2.6})$$

et :

$$A_M = X_1 A_1 + (1 - X_1) A_2 \quad (\text{A.III.2.7})$$

Ces relations sont ensuite généralisées en introduisant des termes d'interactions (R_w et A_w) :

$$\ln R_{\infty M} = X_1 \ln R_{\infty 1} + (1 - X_1) \ln R_{\infty 2} + X_1 (1 - X_1) \ln R_w \quad (\text{A.III.2.8})$$

et :

$$A_M = X_1 A_1 + (1 - X_1) A_2 + X_1 (1 - X_1) A_w \quad (\text{A.III.2.9})$$

Annexe IV.1

Test de mesure du K_{IC} et taille de défaut critique

Les tests de flexion trois points sont utilisés dans le domaine des poudres céramiques. L'expression de la résistance à la rupture dans le cadre de ce test établit une relation avec des paramètres dépendant de la texture du milieu consolidé :

$$R = \frac{K_{IC}}{Y \sqrt{a}} \quad (A.IV.1.1)$$

K_{IC} : ténacité du matériau fonction de sa texture,

a : taille de défaut équivalent critique du matériau,

Y : paramètre sans dimension dépendant de la géométrie de l'échantillon consolidé.

De tels tests reposent sur l'hypothèse que la fracture est initiée par le défaut de plus grande taille présent dans le milieu consolidé.

La mise en oeuvre de ce test nécessite la consolidation de la poudre sous forme de barrettes parallélépipédiques identiques de dimensions parfaitement déterminées de façon à fixer Y précisément.

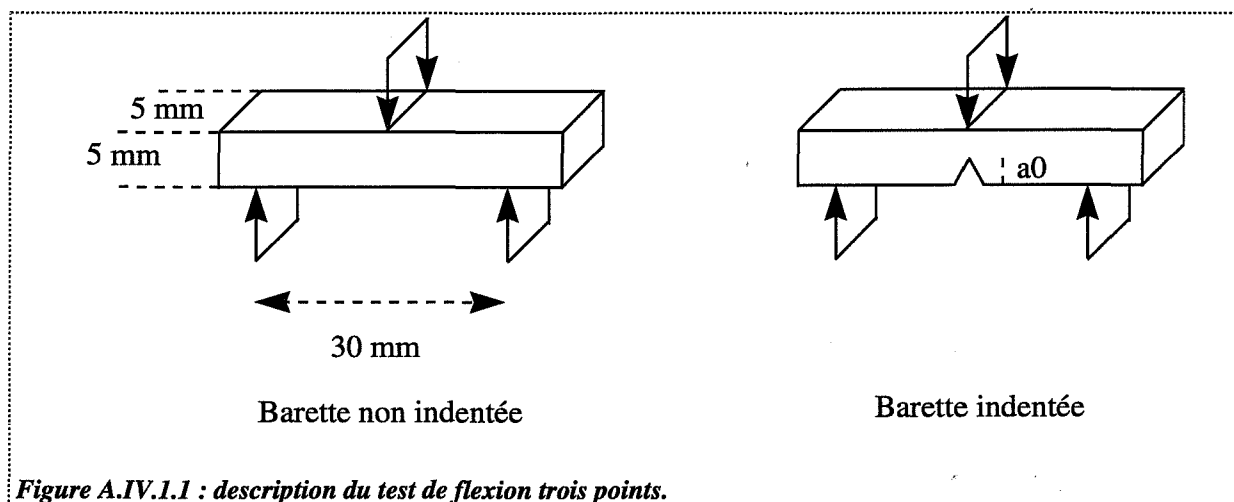
Dans un premier temps, une indentation de grande profondeur connue a_0 est réalisée sur l'une des faces d'une barrette.

La valeur de a_0 doit être supérieure à la taille de tous les défauts de la barrette ; a_0 est alors la taille de défaut équivalent critique. Connaissant Y et a , et mesurant R lors de la rupture de la barrette, nous déterminons aisément K_{IC} , caractéristique de la texture du matériau.

Dans un second temps, disposant des valeurs de K_{IC} et Y mesurant la résistance à la flexion d'une barrette non indentée, nous déterminons la taille a du plus grand défaut du milieu consolidé responsable de la rupture (figure A.IV.1.1).

Par conséquent, il apparaît que, contrairement aux autres tests de résistance, la flexion trois points puisse apporter des informations plus précises sur le matériau. Ce test est cependant peu utilisé en pharmacie galénique en raison de plusieurs difficultés.

Il est difficile, à partir de poudres pharmaceutiques, de réaliser par compression des barreaux parfaitement parallélépipédiques du fait premièrement de phénomènes de grippage dans le moule, et deuxièmement de la nature consolidée mais non frittée des barrettes de poudres pharmaceutiques. Ces problèmes rendent très délicate la réalisation d'une indentation de profondeur parfaitement définie. La réalisation de l'indentation provoque souvent une fissure du barreau.



Enfin, il est difficile de relier la taille du défaut équivalent critique à une caractéristique texturale du milieu consolidé telle qu'une taille de pore ou de grain.

Bibliographie

du Chapitre I

- [1] A. Le Hir
Abrégé de pharmacie galénique, Ed. Masson, 1992
- [2] J.M. Aiache, S. Aiache, R. Renoux
Initiation à la connaissance du médicament, Ed. Masson, 1995
- [3] F. Jaminet
Aspects techniques et thérapeutiques actuels de la fabrication des comprimés
Pharm. Acta. Helv., 43 (3), 129-152, 1968
- [4] R.W. Heckel
Density-pressure relationships in powder compaction
Trans. Metall. Soc. AIME, 221, 671-675, 1961
- [5] F.G. Tickell, O.E. Mechem, R.C. Mc Curdy
Some studies on the porosity and permeability on rocks
Trans. Am. Inst. Min., 103, 250-260, 1933
- [6] A. Adolfsson, C. Nyström
Tablet strength, porosity elasticity and solid state structure of tablets compressed at high loads
Int. J. of Pharm., 132, 95-106, 1996
- [7] M. Celik
Overview of compaction data analysis techniques
Drug & Ind. Pharm., 18 (6-7), 767-810, 1992
- [8] J.A. Hersey, J.E. Rees
Deformation of particles during briquetting
Nature, 230, 96, 1971
- [9] H.J. Hermann
Introduction to basic notions and facts. Statistical models for the fracture of disordered media
Hermann & Roux (eds), 1-31, 1990
- [10] M.H.H. Es-Saheb
Powder compaction interpretation using the power law
J. Mat. Sci., 28, 1269-1275, 1993

- [11] E. Pavier
Caractérisation du comportement d'une poudre de fer pour le procédé de compression en matrice
Thèse, Institut National Polytechnique de Grenoble, 1998
- [12] P. Humbert-Droz, D. Mordier, E. Doelker
Méthode rapide de détermination du comportement à la compression pour des études de préformulations
Pharm. Acta Helv., 57 (5-6), 136-143, 1982
- [13] Y. Gonthier
Contribution à l'étude du comportement mécanique des poudres pharmaceutiques sous pression
Thèse, Université de Grenoble, 1984
- [14] K. Kawakita, K.H. Lüdde
Some considerations on powder compression equations
Powder Technol., 4, 61-68, 1971
- [15] G. Rong De
A new powder compaction equation
Int. J. of Powder Metallurgy, 27 (3), 212-216, 1991
- [16] O. Saint-Raymond, G. Thomas
Modèle de fragmentation et déformation plastique. Fabrication de comprimés
Récents Progrès en Génie des Procédés, 7, 135-140, 1993
- [17] O. Saint-Raymond
Etude de l'influence de la texture et de la structure des produits pharmaceutiques sur leur comprimabilité
Thèse, Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne, 1995
- [18] J.C. Masteau, G. Thomas
Modélisation de l'évolution de la porosité de poudres pharmaceutiques comprimées
J. Chim. Phys., 94, 598-619, 1997
- [19] J.C. Le Thiesse
Caractéristiques morphologiques et surfaciques des matières premières pulvérulentes. Evaluation et applications
STP Pharm. Sci., 6 (3), 169-180, 1990
- [20] M. Duberg, C. Nyström
Studies on direct compression of tablets XVII : porosity-pressure curves for the characterization of volume reduction mechanisms in powder compression
Powder Technol., 46 (1), 67-75, 1986

- [21] T. Higuchi, A. Nasimha Nao, L.W. Busse, J.V. Swintosky
The physics of tablet compression. II The influence of degree of compression on properties of tablets
J. Am. Pharm. As. Sc. Ed., 42, 194-200, 1953
- [22] T. Higuchi, L.N. Elowe, L.W. Busse
The physics of tablet compression. V Studies on aspirin, lactose, lactose-aspirin, and sulfadiazine tablets
J. Am. Pharm. As., 18 (11), 685-689, 1954
- [23] N.A. Armstrong, R.F. Haines-Nutt
Elastic recovery and surface area changes in compacted powder systems
Powder Technol., 9, 287-290, 1974
- [24] J.C. Masteau, G. Thomas
Modelling to understand porosity and specific surface area changes during tableting
Powder Technol., sous presse
- [25] N.A. Armstrong, L.P. Palfrey
The effect on machine speed on the consolidation of four directly compressible tablet diluents
J. Pharm. Pharmacol., 41, 149-151, 1989
- [26] J.E. Rees, P.J. Rue
Time dependent deformation of some direct compression excipients
J. Pharm. Pharmacol., 30, 601-607, 1978
- [27] N.A. Armstrong
Time dependent factors involved in powder compression and tablet manufacture
Int. J. Pharm., 49, 1-13, 1989
- [28] M.H.H. Es-Saheb
Uniaxial strain rate effects in pharmaceutical powders during cold compaction
J. Mat. Sci., 27, 4151-4159, 1992
- [29] J.B. Mielck, G. Stark
Tabletting of powder mixtures : parameters of evolved pressure-time profiles indicate percolation threshold during tableting
Eur. J. Pharm. Biopharm., 41 (4), 206-214, 1995
- [30] J.C. Masteau, G. Thomas, D. Chulia, M. Deleuil
Evolution and modelling of porosity and specific surface area of pharmaceutical tablets during compaction
Powders & Grains 97, Behinger & Jenking (eds.), 105-108, 1997

- [31] J.C. Guyot, A. Delacourte, B. Devise, M. Traisnel
Optimisation en technologie de compression
Labo Pharma, Problèmes et Techniques, 263, 209-214, 1977
- [32] A. Stamm, C. Mathis
Etude de la comprimabilité de différents excipients pour compression directe
R. Sci. Techn. Pharm., 5 (5), 245-253, 1976
- [33] M. Dürr, D. Hanssen, H. Harwalik
Kennzahlen zur beurteilung der Verpreßbarkeit von Pulvern und Granulaten
Pharm. Ind., 34 (11), 905-911, 1972
- [34] S. Roux
Continuum and discrete description of elasticity and other rheological behaviour.
Statistical models for the fracture of disordered media
Hermann & Roux (eds.), 87-114, 1990
- [35] A. Ribardièrre
Optimisation texturale d'un principe actif : la cristallisation sphérique du kétoprofène
Thèse, Université Paris XI, 1997
- [36] A. Barois, P. Marchal, V. Treguer, L. Choplin
Etude expérimentale du comportement rhéologique de poudres
2^{ème} Colloque Science et Technologie des Poudres, 211-218, 1998
- [37] C. Cohard, D. Chulia, A. Verain, Ch. Jeanin
Etude rhéologique composée de différentes variétés de lactose. I Essais triaxiaux et
essais de cisaillement rectiligne en cellule de type « Casagrande »
J. Pharm. Belg., 38 (2), 103-113, 1982
- [38] M. Traisnel
La technologie des poudres
Sci. Techn. Therm., 7 (3), 129-133, 1978
- [39] K. Kendall
Significance of interparticulate forces to powder behaviour
Powders & Grains 93, Thornton (eds.), 25-31, 1993
- [40] G. Alderborn, C. Nyström
Studies on direct compression of tablets IV
Acta Pharm. Snec., 19, 381-390, 1982
- [41] E. Shotton, D. Ganderton
The strength of compressed tablets. III The relation of particle size, bonding and capping
in tablets of sodium chloride, aspirin and haxamine
J. Pharm. Pharmacol., 13 Suppl., 144T-152T, 1961

- [42] G. Alderborn, E. Börjesson, M. Glazer, C. Nyström
Studies on direct compression of tablets. XIX The effect of particle size and shape on the mechanical strength of sodium bicarbonates tablets
Acta Pharm. Suec., 25, 31-40, 1988
- [43] E. Shotton
The compression of powders
Parma. Ind., 34 (4), 256-261, 1972
- [44] J.E. Rees, P.J. Rue
Work required to cause failure of tablets in diametral compression
1^{er} Congrès International de Technologie Pharmaceutique, V, 85-97, Paris, 1977
- [45] A.A. Griffith
The phenomena of rupture and flow in solids. Philosophical transactions of the royal society of London
Mathematical and Physical Science, A 221, 163-198, 1920
- [46] R.J. Roberts, R.C. Rowe
Brittle/ductile behaviour in pharmaceutical materials used in tableting
Int. J. Pharm., 36, 205-209, 1987
- [47] Leduc
Thèse, Université de Limoges
- [48] G. Alderborn, C. Nyström
Studies on direct compression of tablets. III The effect on tablet strength of changes in particle shape and texture obtained by milling
Acta Pharm. Suec., 19, 147-156, 1982
- [49] S. Dawoodbhai, C.T. Rhodes
The effect of moisture on compaction and physical stability of tablets
Drug. Dev. Ind. Pharm., 15 (10), 1577-1600, 1989
- [50] C. Ahlneck, G. Alderborn
Moisture adsorption and tableting. I Effect on volume reduction properties and tablet strength for some crystalline materials
Int. J. Pharm., 54, 131-141, 1989
- [51] H. Nyqvist
Influence of substance properties on sealing up of tablet formulations
Drug. Dev. Ind. Pharm., 15 (6 & 7), 957-964, 1989
- [52] G.K. Bolhuis
Evaluation of anhydrous α -lactose. A new excipient in direct compression
Drug. Dev. Ind. Pharm., 11 (8), 1657-1681, 1985

- [53] H.P. Lieurade
Les mécanismes de rupture
Bulletin du Cercle d'Etudes des Métaux, 11^{ème} Colloque International consacré au
Progrès dans les Méthodes d'Investigation des Métaux et Nouveaux Matériaux, 1-9,
Saint-Etienne, 1997
- [54] J.C. Glandus
Thèse, Université de Limoges, 1981
- [55] H. Leuenberger, B.D. Rohera
I. Compactibility and compressibility of pharmaceutical powders
Pharm. Research, 3 (1), 12-22, 1986
- [56] E. Ryshkevitch
Compression strength of porous sintered alumina and zirconia
J. Am. Ceram. Soc., 36 (2), 65-68, 1953
- [57] E. Shotton, D. Ganderton
The strength of compressed tablets. I The measurement of tablet strength and its relation
to compression forces
J. Pharm. Pharmacol., 12 Suppl., 87T-92T, 1960
- [58] L. Sanchez, E. Ouedraogo, P. Stutz, C. Dellis
Optimisation de la modélisation numérique de la compaction isostatique à chaud
Colloque National de Métallurgie des Poudres, Grenoble, 293-298, 1998

Bibliographie

du Chapitre II

- [1] O. Saint-Raymond
Etude de l'influence de la texture et de la structure des produits pharmaceutiques sur leur comprimabilité
Thèse, Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne, 1995
- [2] M. Duberg, C. Nyström
Studies in direct compression of tablets. XII : the consolidation and bonding properties of some pharmaceutical compounds and their mixtures with avicel 105
Int. J. Pharm. Tech. Prod. Mfr, 6 (2), 17, 1985
- [3] P. Humbert-Droz
Analyse des caractéristiques de compression des substances médicamenteuses en relation avec le phénomène de dissolution
Thèse, Faculté des Sciences de Genève, 1982
- [4] W. Jetzer, H. Leuenberger
Ueber das komprimierverhalten von NaCl, KCl and hexamethylentetramin
Powder Technol., 42, 137-144, 1985
- [5] F. Ferrari, M. Bertoni, M.C. Bonferoni, S. Rossi, A. Gazzaniga, U. Conte, C. Caramella
Influence of porosity and formula solubility on disintegrant efficiency in tablets
STP Pharm. Sci., 5 (2), 116-121, 1935
- [6] A.W. Hölzer, J. Sjögren
The influence of the tablet thickness on measurements of friction during tableting
Acta Pharm. Sued., 15, 59-66, 1978
- [7] R. Antila, Y. Jouko
Measurement of specific surface area of pharmaceutical powders by the BET method : effect of drying time and drying temperature
Acta Pharm. Nord., 31 (1), 15-18, 1991
- [8] R.J. Roberts, R.C. Rowe
The effect of the relationship between punch velocity and particle size on the compaction behaviour of materials with varying deformation mechanisms
J. Pharm. Pharmacol., 38, 567-571, 1986

- [9] M. Coster, J.L. Chermant
Précis d'analyse d'images
Ed. du CNRS, 1985

- [10] L. Oger
Etudes des corrélations. Structure - Propriétés dans les milieux granulaires modèles
Thèse, Rennes, 1987

Bibliographie

du Chapitre III

- [1] A.E.R. Westman, H.R. Hugill
The packing of particles
J. Am. Ceram. Soc., 13, 767-779, 1930

- [2] A.E.R. Westman
The packing of particles : empirical equations for intermediate diameter ratios
J. Am. Ceram. Soc., 19, 127-129, 1936

- [3] F.G. Tickell, O.E. Mechem, R.C. McCurdy
Some studies on the porosity and permeability of rocks
Trans. Amer. Inst. Min. Met. Engrs, 103, 250-260, 1933

- [4] C.C. Furnas
Mathematical relations for beds of broken solids of maximum density
Ind. Eng. Chem., 23, 1052-1058, 1931

- [5] S. Yerazunis, S.W. Cornell, B. Winter
Dense random packing of binary mixtures of spheres
Nature, 207, 835-837, 1965

- [6] R. Ben Aïm
Etude de la texture des empilements de grains. Application à la détermination de la perméabilité des mélanges binaires en régime moléculaire, intermédiaire, laminaire
Thèse, Nancy, 1970

- [7] R. Ben Aïm, P. Le Goff
Effet de paroi dans les empilements désordonnés de sphères et application à la porosité de mélanges binaires
Powder Technol., 1, 281-290, 1967/68

- [8] C.M. Ramaswamy, Y.B.G. Varma, D. Venkateswarlu
Compaction of mixtures materials
Chem. Eng. J., 168-171, 1971

- [9] D.F. Bagster, M.J. Crooks
Evaluation of some properties of powder mixtures
Drug Dev. and Ind. Pharm., 4 (5), 413-425, 1978

- [10] P. Humbert-Droz
Analyse des caractéristiques de compression des substances médicamenteuses en relation avec le phénomène de dissolution
Thèse, Genève, 1982
- [11] J. Ilkka, P. Paronen
Prediction of the compression behaviour of powder mixture by the Heckel equation
Int. J. Pharm., 94 (1-3), 181-187, 1993
- [12] T.R.R. Kurup, N. Pilpel
Compression characteristics of pharmaceutical powder mixtures
Powder Technol., 19, 147-155, 1978
- [13] J.T. Carstensen, J.M. Geoffroy, C. Dellamonica
Compression characteristics of binary mixtures
Powder Technol., 62, 119-124, 1990
- [14] M.H.H. Es-Saheb
The compaction characteristics of binary powders
Eng. Sci., 4, 79-94, 1992
- [15] F. Podczeck, M. Sharma
The influence of particle size and shape of components of binary mixtures on the maximum volume reduction due to packing
Int. J. Pharm., 137, 41-47, 1996
- [16] J.A. Dodds
Simplest statistical geometric model of the simplest version of the multicomponent random packing problem
Nature, 256, 187-189, 1975
- [17] J.P. Troadec, J.A. Dodds
Global geometrical description of homogeneous hard sphere packings
Disorder and Granular Media (D. Bideau et A. Hansen (editors)), 133-163, 1993
- [18] Y. Gonthier
Contribution à l'étude du comportement mécanique des poudres pharmaceutiques sous pression
Thèse, Grenoble, 1984
- [19] A. Delacourte-Thibaut, B. Devise, J.C. Guyot, M. Traisnel
Formulation des comprimés à l'aide d'une chaîne d'extensiométrie. II. Méthodologie de formulation
J. Pharm. Belg., 29 (6), 489-522, 1974

- [20] T. Higuchi, L.N. Elowe, L.W. Busse
The physics of tablet compression. V. Studies on aspirin, lactose, lactose-aspirin, and sulfadiazine tablets
J. Am. Pharm. Ass., 17 (11), 685-689, 1954
- [21] S. Castillo-Rubio, L. Villafuerte-Robles
Compactibility of binary mixtures of pharmaceutical powders
Eur. J. Pharm. Biopharm., 41 (5), 309-314, 1995
- [22] M. Sheikh-Salem, J.T. Fell
Compaction characteristics of mixtures of materials with dissimilar compaction mechanisms
Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr., 2 (1), 19-22, 1981
- [23] H. Vromans, C.F. Lerk
Densification behaviour of powder mixtures in relation to their binding properties
Chem. Ing. Tech., 61 (3), 256-257, 1989
- [24] M. Duberg, C. Nyström
Studies on direct compression of tablets. XII. The consolidation and bonding properties of some pharmaceutical compounds and their mixtures with avicel 105
Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr., 6 (2), 17-25, 1985
- [25] J.M. Newton, D.T. Cook, C.E. Hollebon
The strength of tablets of mixed components
J. Pharm. Pharmac., 29, 247-249, 1977
- [26] S. Castillo, L. Villafuerte
Compactibility of ternary mixtures of pharmaceutical powders
Pharm. Acta Helv., 70, 329-337, 1995
- [27] W. Jetzer, H. Leuenberger, H. Sucker
Compressibility and compactibility of powder mixtures
Pharm. Tech., 11 (7), 33-48, 1983
- [28] H. Leuenberger, B.D. Rohera
Fundamentals of powder compression. II. The compression of binary powder mixtures
Pharm. Research, 3 (2), 65-74, 1986
- [29] J.A. Dodds
The porosity and contact points in multicomponent random sphere packings calculated by a simple statistical geometric model
J. Coll. and Int. Sci., 77 (2), 317-327, 1980

- [30] M. Suzuki, T. Oshima
Estimation of the coordination number in a two-component mixture of cohesive spheres
Powder Technol., 36, 181-188, 1983

- [31] M. Suzuki, T. Oshima
Estimation of the coordination number in a multicomponent mixtures of spheres
Powder Technol., 35, 159-166, 1983

- [32] P. Gilormini
Contribution à la modélisation de la permittivité diélectrique de matériaux composites absorbants aux ondes hyperfréquences. Lois de mélange, lois de puissance et équations du milieu effectif généralisé
Thèse, Nancy, 1995

Bibliographie

du Chapitre IV

- [1] N. Pilpel, J.R. Britten, A.O. Ongekweli, S. Esezobo
Compression and tableting of pharmaceutical powders at elevated temperatures
Int. J. Pharm., 70 (3), 241-249, 1991
- [2] D.N. Travers, P.H. Merriman
Temperature changes occuring during the compression and recompression of solids
J. Pharm. Pharmac., 22, 11S-16S, 1970
- [3] P. Mura, A. Manderioli, G. Bramanti, S. Furlanetto, S. Pinzauti
Utilization of differential scanning calorimetry as a screening technique to determine the compactibility of ketoprofen with excipients
Int. J. Pharm., 119, 71-79, 1995
- [4] S.A. Botha, A.P. Lötter
Compactibility study between ketoprofen and tablet excipients using differential calorimetry
Drug Dev. Ind. Pharm., 15 (3), 415-426, 1989
- [5] S.A.S. Aly
A new approach for evaluating the compressional behaviour of pharmaceutical powders.
I. Powder mixtures containing non-compressible components
S.T.P. Pharm. Sci., 3 (3), 221-226, 1993
- [6] A.C. Shah, A.R. Mlodozieniec
Mechanism of surface lubrication : influence of duration of lubricant-excipient. Mixing on processing characteristics of powders and properties of compressed tablets
J. Pharm. Sci., 66 (10), 1377-1382, 1977
- [7] J.A. Hersey
Ordered mixing : a new concept in powder mixing practice
Powder Technol., 11, 41-44, 1975
- [8] J.A. Hersey
Powder mixing : theory and practice in pharmacy
Powder Technol., 15, 149-153, 1976

- [9] H. Egermann, P. Frank
Novel approach to estimate quality of binary random powder mixtures : samples of constant volume. I. Derivation of equation
J. Pharm. Sci., 81 (6), 551-555, 1992
- [10] J.P. Troadec, J.A. Dodds
Global geometrical description of homogeneous hard sphere packings
Disorder and granular media (Bideau and Hansen (Ed.)), 133-163, 1993
- [11] M.H.H. Es-Saheb
The compaction characteristics of binary powders
Eng. Sci., 4, 79-94, 1992
- [12] J.C. Masteau, G. Thomas, D. Chulia, M. Deleuil
Evolution et modélisation de la porosité et de la cohésion de comprimés pharmaceutiques en fonction de la pression de consolidation et de la composition
Récents Progrès en Génie des Procédés (Groupe Français de Génie des Procédés), 11 (54), 91-96, 1997
- [13] A. Ribardière, P. Tchoreloff, G. Couarraze
Cristallisation d'un principe actif pharmaceutique. Influence sur les propriétés de comprimabilité
Récents Progrès en Génie des Procédés, 11 (54), 31-36, 1997

Nom : Jean-Claude MASTEAU

Titre : Compressibilité et cohésion de produits pharmaceutiques.
Etude et modélisation du comportement de mélanges binaires.

Spécialité : Génie des procédés

Mots clés : comprimés pharmaceutiques
compressibilité
cohésion
lois de mélange
excipients
principe actif
modélisation

Résumé :

Ces recherches ont pour objet d'améliorer la compréhension des phénomènes de densification de poudres pharmaceutiques.

Différents modèles ont été développés pour permettre d'expliquer les variations de propriétés des compacts (porosité, surface spécifique et résistance à la rupture) en fonction de paramètres opératoires (pression atteinte, durée de maintien sous pression).

Les études menées sur le comportement des produits purs sont étendues à des mélanges binaires pour lesquels des lois de mélange originales sont décrites.

Les modèles ont été validés sur différents excipients (lactose, saccharose, polyvinylpyrrolidone) et sur des principes actifs à base de kétoprofène. L'influence des paramètres morphologiques (taille des grains) et structuraux sur les propriétés précitées ont été mises en évidence.